



Le baclofène à haute dose : effet sur la consommation d'alcool et de psychotropes chez 219 patients de médecine générale suivis rétrospectivement 3 ans

Juliette Pinot

► To cite this version:

Juliette Pinot. Le baclofène à haute dose : effet sur la consommation d'alcool et de psychotropes chez 219 patients de médecine générale suivis rétrospectivement 3 ans. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01302494

HAL Id: dumas-01302494

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01302494>

Submitted on 19 May 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N° 154

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Le baclofène à haute dose : effet sur la consommation d'alcool
et de psychotropes chez 219 patients de médecine
générale suivis rétrospectivement 3 ans

Présentée et soutenue publiquement
le 8 octobre 2015

Par

Juliette PINOT

Née le 13 juillet 1985 à Paris (75)

Dirigée et présidée par M. Le Professeur Philippe Jaury, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Bernard Granger, PU-PH

M. Le Docteur Laurent Rigal, MG

M. Le Docteur Patrick Russo, MG



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

REMERCIEMENTS

A monsieur le Professeur Philippe Jaury

Je vous remercie de me faire l'honneur d'avoir dirigé cette thèse et de présider ce jury. A vos côtés, j'ai changé mon regard sur les patients alcooliques et sur leur prise en charge.

A monsieur le Professeur Bernard Granger

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

A monsieur le Docteur Laurent Rigal

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

A monsieur le Docteur Patrick Russo

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury. Merci pour votre accompagnement durant mon internat et pendant mon stage dans votre cabinet.

Merci à tous les patients qui ont rendu possible ce travail en acceptant de participer à cette étude.

Merci à l'ensemble des équipes médicales et paramédicales qui m'ont accompagnée pendant ma formation et qui m'ont tant appris.

Merci particulièrement au Pr Gilberg, Pr Jaury, Dr Hamou, Dr Hellequin et Dr Russo qui m'ont transmis la passion de la médecine générale.

Merci à l'équipe du laboratoire Santé-Environnement-Vieillesse de l'Hôpital Sainte Perrine qui m'a permis de réaliser mes statistiques.

Merci à l'équipe de la Maison de Santé Pluridisciplinaire des Chênes, après tant de temps passé à rêver ce projet, je crois qu'il va enfin se concrétiser.

Merci à ma famille, toute ma famille ! Evidemment en premier lieu à mes parents, je vous dois tant...Merci à mes grand-mères, à Camille et à Maxime. Une pensée particulière pour Laurent et Christophe.

Merci à la bande de « Jean-Bapt' » et plus, grâce à vous je sais qu'il y a une vie en dehors de la médecine et des médecins ! Merci à la bande de la fac (Chloé, Alex et Cath), ces années sont passées bien vite en votre compagnie.

Et enfin merci à Pierre, ce n'est que le début !

TABLE DES MATIERES

Table des figures	5
Table des tableaux	6
Liste des abréviations	7
1. INTRODUCTION	8
1.1 L'alcool en France : quelques chiffres	8
1.2 Prise en charge des patients avec un mésusage de l'alcool en médecine générale...	10
1.2.1 Définitions	10
1.2.2 Repérage des patients ayant un mésusage de l'alcool	11
1.2.3 Evaluation du mésusage de l'alcool : les éléments du bilan initial	13
1.2.4 Les traitements du mésusage de l'alcool	14
1.2.5 La prise en charge spécifique du sevrage	15
1.3 Thérapeutiques médicamenteuses disponibles pour le maintien de l'abstinence ou la réduction de la consommation :	17
1.3.1 Acamprosate (Aotal®)	17
1.3.2 Naltrexone (Revia®)	18
1.3.3 Disulfirame (Espéral®)	18
1.3.4 Nalméfène (Selincro®)	19
1.4 Baclofène (Lioréal®) : une nouvelle thérapeutique pour le maintien de l'abstinence ou la réduction de la consommation	20
1.4.1 Généralités sur le baclofène	20
1.4.2 Historique de l'utilisation du baclofène pour la prise en charge de l'alcoolodépendance en France	20
1.4.3 Etudes évaluant l'efficacité du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance	22
1.4.4 Le baclofène peut-il également être efficace dans le traitement de l'anxiété et/ou de la dépression?	24
1.5 Objectifs	26
2. MATERIELS ET METHODES	27
2.1 Type d'étude	27
2.2 Population d'étude	27
2.3 Données recueillies	28
2.4 Analyses statistiques	29
3. RESULTATS	30
3.1 Population d'étude	30
3.1.1 Nombre de sujets inclus	30
3.1.2 Caractéristiques de la population incluse	32
3.1.3 Comparaison entre les participants avec un suivi complet et les participants perdus de vue ou décédés	35
3.2 Impact de la prescription de baclofène haute dose sur la consommation d'alcool quotidienne des participants à 1 an, 2 ans et 3 ans	38
3.2.1 Impact de la prescription de baclofène haute dose sur la consommation d'alcool quotidienne des participants à 1 an	38
3.2.2 Impact de la prescription de baclofène haute dose sur la consommation d'alcool quotidienne des participants à 2 ans	39
3.2.3 Impact de la prescription de baclofène haute dose sur la consommation d'alcool quotidienne des participants à 3 ans	41
3.2.4 Synthèse des résultats et dose maximale de baclofène prescrite au cours du suivi	43

3.3 Impact de la prescription de baclofène à haute dose sur la consommation de psychotropes des participants à 1 an, 2 ans et 3 ans	45
3.3.1 Anxiolytique benzodiazépinique.....	45
3.3.2 Anxiolytique non benzodiazépinique.....	45
3.3.3 Antidépresseur	45
3.3.4 Hypnotique benzodiazépinique	46
3.3.5 Hypnotique non benzodiazépinique	46
3.3.6 Neuroleptique.....	47
3.3.7 Thymorégulateur	47
3.3.8 Traitement de substitution aux opiacés	48
3.3.9 Association entre l'évolution des traitements psychotropes et l'issue du traitement par baclofène	48
3.4 Tolérance du baclofène à haute dose.....	49
3.4.1 Description des effets indésirables	49
3.4.2 Association entre les effets indésirables au cours de la 1ère année de suivi et l'issue du traitement à 1 an	51
4. DISCUSSION	52
4.1 Principaux résultats.....	52
4.2 Forces et limites de l'étude	55
4.2.1 Limites de l'étude	55
4.2.2 Forces de l'étude	56
5. CONCLUSION	59
BIBLIOGRAPHIE	60
ANNEXES	64
Annexe 1 - Questionnaire AUDIT et AUDIT-C	64
Annexe 2 - Questionnaire DETA (diminuer, entourage, trop, alcool).....	65
Annexe 3 - Questionnaire FACE (Fast alcohol consumption evaluation)	65
Annexe 4 - Critères DSM-5. Trouble de l'usage d'une substance	66
Annexe 5 - Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test.....	67
Annexe 6 - Mesa Grande : Analyse des études d'efficacité des thérapeutiques (2002) ...	68
Annexe 7 - Index de Cushman	69
Annexe 8 - Fiche de recueil des données des patients	70
RESUME	71

Table des figures

Figure 1 : Usage quotidien d'alcool, selon le sexe et l'âge (en %). <i>Source : Baromètre santé 2014, INPES</i>	8
Figure 2 : Diagramme de flux des patients.....	31
Figure 3 : Répartition de la population en fonction du sexe	32
Figure 4 : Dose maximum de baclofène (en mg) en fonction de la dose d'alcool à l'inclusion (en g).....	44
Figure 5 : Dose maximum de baclofène (en mg) en fonction de l'âge des participants (en années)	44

Table des tableaux

Tableau 1 : Etudes évaluant l'efficacité du baclofène dans la prise en charge de l'alcool-dépendance.....	23
Tableau 2 : Association entre les caractéristiques initiales des participants et l'issue du traitement à 2 ans chez les participants toujours suivis	40
Tableau 3 : Association entre les caractéristiques des participants et l'issue du traitement à 2 ans en considérant les perdus de vue comme des « échecs » du traitement.....	41
Tableau 4 : Association entre les caractéristiques des participants et l'issue du traitement à 3 ans en considérant les perdus de vue comme des « échecs » du traitement.....	42
Tableau 5 : Impact de la prescription de baclofène sur la consommation d'alcool....	43
Tableau 6 : Evolution du traitement par anxiolytique benzodiazépinique.....	45
Tableau 7 : Evolution du traitement par anxiolytique non benzodiazépinique.....	45
Tableau 8 : Evolution du traitement par antidépresseur.....	46
Tableau 9 : Evolution du traitement par hypnotique benzodiazépinique	46
Tableau 10 : Evolution du traitement par hypnotique non benzodiazépinique	46
Tableau 11 : Evolution du traitement par neuroleptique.....	47
Tableau 12 : Evolution du traitement par thymorégulateur.....	47
Tableau 13 : Evolution du traitement par buprénorphine	48
Tableau 14 : Evolution du traitement par méthadone.....	48
Tableau 15 : Effets indésirables imputables au baclofène au cours de la première année de suivi	50

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AUDIT : *Alcohol Use Disorder Identification Test*

AUDIT-C : *Alcohol Use Disorder Identification Test - Consumption*

CDT : Carbohydate Deficient Transferrin

GABA : Acide Gamma-Amino-Butyrique

Gamma-GT : Gamma Glutamyl-Transférases

DSM-5 : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder - 5ème édition*

IC : Intervalle de Confiance

INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RR : Risque Relatif

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

VGM : Volume Globulaire Moyen

1. INTRODUCTION

1.1 L'alcool en France : quelques chiffres

La consommation de boissons alcoolisées, et principalement de vin, apparaît à beaucoup comme un élément constitutif d'un certain art de vivre « à la française », faisant écho à la culture gastronomique. Elle constitue également un enjeu majeur sur le plan sanitaire.

En 2014, la consommation d'alcool en France mesurée à partir des ventes s'établit à 11,5 litres d'alcool pur par habitant âgé de 15 ans et plus. Cette quantité équivaut à une moyenne quotidienne de 2,5 verres standard, c'est-à-dire des verres d'alcool contenant 10 grammes d'alcool pur. Sur ce total, 55,6% ont été consommés sous forme de vin, 21,7% sous forme de spiritueux, 20% sous forme de bière, le reste (2,6%) sous forme de cidre, apéritifs et liqueurs (1).

Dans le cadre de l'enquête Baromètre santé 2014, 10% des personnes interrogées déclaraient boire quotidiennement de l'alcool, ce type de consommation se rencontrant presque exclusivement chez les personnes de plus de 50 ans. Les hommes sont trois fois plus nombreux que les femmes à être des « buveurs quotidiens » (cf. figure 1) (2).

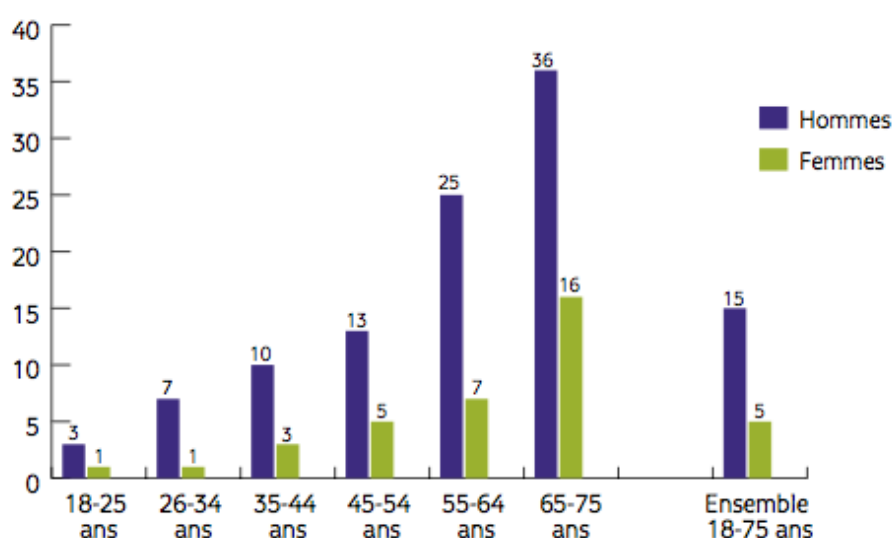


Figure 1 : Usage quotidien d'alcool, selon le sexe et l'âge (en %). Source : *Baromètre santé 2014, INPES*

Pour identifier la population ayant une consommation d'alcool problématique, les enquêtes en population générale ont souvent recours au questionnaire AUDIT (« *Alcohol Use Disorder Identification Test* » élaboré sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé - OMS, cf. annexe 1) (3) et à sa version simplifiée AUDIT-C (*Alcohol Use Disorder Identification Test – Consumption*) qui utilise uniquement les trois premières questions des dix que compte la version intégrale. L'AUDIT-C permet de mesurer l'usage à risque ponctuel qui expose à des risques spécifiques, l'usage à risque chronique et la dépendance. Dans l'enquête Baromètre santé 2014, l'AUDIT-C a identifié parmi les 18-75 ans 31% de buveurs à risque ponctuel et 8% de buveurs à risque chronique ou de dépendance. La consommation à risque ponctuel diminue nettement avec l'âge ; tandis que la consommation à risque chronique, qui s'avère globalement moindre, est importante chez les jeunes (14% parmi les 18-25 ans) et elle se révèle stable entre 26 et 75 ans autour de 7% (2).

Cette consommation d'alcool à risque génère de nombreux dommages sanitaires (maladies, accidents, diminution de la qualité de vie) et sociaux (précarité, infractions).

Les dernières données publiées sur la mortalité liée à l'alcool rapportent en 2009 un nombre de 49 000 décès en France tous âges confondus. Sur l'ensemble de ces décès attribuables à l'alcool, un tiers est provoqué par des cancers, un quart par des maladies cardiovasculaires, 17% par des accidents ou suicides, 16% par des maladies digestives et 10% par d'autres causes (diabète de type 2, maladies neurologiques). Au total, en France, 13% des décès masculins et 5% des décès féminins étaient attribuables à l'alcool en 2009 (4).

La prise en charge des consommateurs à risque mais aussi la prévention sont essentielles pour réduire la morbi-mortalité imputable à l'alcool ; le médecin généraliste joue un rôle prépondérant en la matière. D'après le Baromètre santé médecins généralistes 2009, 51,6% des médecins interrogés ont vu au cours des sept jours précédant l'enquête au moins un patient dans le cadre d'un sevrage alcoolique (5). Par ailleurs, d'après une enquête réalisée en 2000 auprès des médecins généralistes libéraux, un risque d'alcoolisation excessive a pu être repéré chez environ un cinquième des patients (18,2%) vus une semaine donnée pour quelque raison que ce soit (ce qui correspondait à 31,7 % des hommes et 8,5% des femmes vus une semaine donnée) (6).

1.2 Prise en charge des patients avec un mésusage de l'alcool en médecine générale

Le médecin généraliste est le pivot du parcours de soins. Il présente plusieurs atouts dans la prise en charge des patients consommateurs à risque, notamment la proximité avec le sujet et son entourage, la gestion des urgences, la polyvalence, l'accompagnement de longue durée.

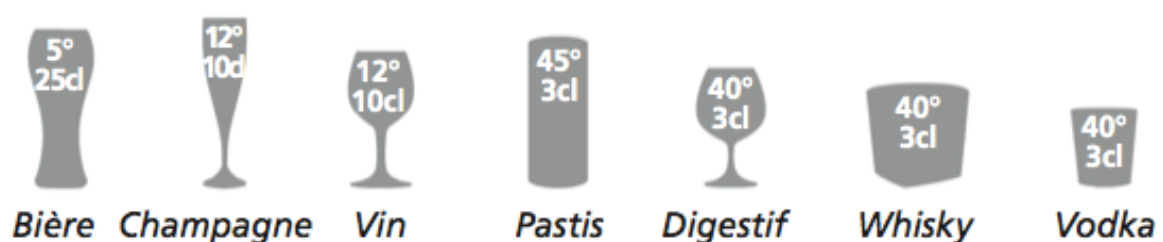
Toutefois, la prise en charge des patients addictifs est difficile et demande du temps comme toutes les maladies chroniques. Il est nécessaire que le travail du généraliste soit mené au sein d'un réseau, condition d'une bonne pratique par le soutien, la formation continue et la complémentarité.

1.2.1 Définitions

Les recommandations de bonne pratique de la Société française d'alcoologie rappellent les seuils de consommation d'alcool retenus comme à risque :

- plus de 4 verres par occasion pour l'usage ponctuel ;
- plus de 21 verres-standard/semaine pour l'usage régulier chez l'homme ;
- plus de 14 verres-standard/semaine pour l'usage régulier chez la femme.

Un verre-standard est défini par une quantité d'alcool pur de 10 grammes correspondant approximativement à 10 cl de vin, 25 cl de bière à 5% ou 3 cl d'alcool à 40% (7).



La Société française d'alcoologie distingue trois catégories d'usage chez les patients ayant un mésusage de l'alcool :

- usage à risque :
 - dépassement des seuils de manière ponctuelle ou régulière, sans dommage somatique, psychique ou social pour l'instant ;
 - consommation en dessous des seuils, mais dans des situations particulières à risque (mineur, grossesse, personne âgée, conduite de véhicule,

médicaments ou pathologies incompatibles, activité professionnelle ou sportive...).

- usage nocif : dommages somatiques, psychiques ou sociaux, mais sans éléments en faveur d'une dépendance.
- dépendance : désir puissant de consommer, perte de contrôle de la consommation, ou poursuite de la consommation dans des situations dangereuses (7).

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a catégorisé la consommation d'alcool en différents niveaux de risque pour la santé (8). Pour les risques chroniques liés à une consommation régulière, les catégories retenues sont :

	Consommation d'alcool par jour (en g/j)	
	Hommes	Femmes
Risque faible	1 à 40	1 à 20
Risque modéré	41 à 60	21 à 40
Risque élevé	61 et plus	41 et plus

1.2.2 Repérage des patients ayant un mésusage de l'alcool

Le médecin généraliste doit notamment rechercher un mésusage de l'alcool :

- lors d'un dépistage systématique : patients venant pour la première fois en consultation, lors d'une consultation à caractère préventif (certificat de sport, vaccination, déclaration de grossesse...). Il n'existe pas de données permettant de déterminer la fréquence optimale d'évaluation d'une consommation d'alcool problématique, mais à moins qu'il existe une justification clinique, il ne semble pas nécessaire de faire cette évaluation plus d'une fois tous les quatre ans (9).
- lors de la prescription d'un médicament connu pour interagir avec l'alcool (antibiotiques, antidépresseurs, benzodiazépines, antalgiques opiacés...).
- chez les personnes à haut risque de boire en excès : fumeurs, adolescents et jeunes adultes.
- chez les personnes ayant des problèmes de santé souvent liés à la consommation excessive d'alcool : hypertension artérielle, arythmie cardiaque, dyspepsie, maladie du foie, dépression ou anxiété, insomnie, traumatisme.

- chez les personnes ayant une pathologie chronique résistante au traitement : douleur chronique, diabète, troubles gastro-intestinaux, dépression, cardiopathie, hypertension artérielle.
- lors de la présence de signes biologiques (dépistage opportuniste) : élévation des gamma glutamyl-transférases, macrocytose, hypertiglycémie, thrombopénie, hyperuricémie (7).

Pour repérer un mésusage de l'alcool, le médecin peut s'aider d'outils, parmi lesquels :

- la consommation déclarée d'alcool (CDA) évaluée en nombre de « verres-standard » consommés par jour (préciser la consommation des jours « actifs » et des jours de repos).
- le questionnaire DETA (diminuer, entourage, trop, alcool) - traduction française du questionnaire CAGE (*cutt off, annoyed, guilty, eye opener*) (10) - qui comprend quatre questions et explore la vie entière. Au moins deux réponses positives au questionnaire témoignent probablement d'une consommation excessive d'alcool (cf. annexe 2).
- le questionnaire AUDIT (*Alcohol Use Disorder Identification Test*) élaboré sous l'égide de l'OMS (3). Il explore les douze derniers mois de la vie du consommateur à l'aide de dix questions relatives à la quantité consommée et à la fréquence de consommation actuelle ou récente. Un score supérieur ou égal à 6 chez la femme ou à 7 chez l'homme indique un mésusage probable de l'alcool.

On peut également utiliser sa version simplifiée AUDIT-C qui comprend uniquement les trois premières questions. Un score supérieur ou égal à 3 chez la femme ou à 4 chez l'homme indique un mésusage probable de l'alcool (cf. annexe 1).

- le questionnaire FACE (*Fast Alcohol Consumption Evaluation*) qui comprend cinq questions issues de différents questionnaires existant sur la consommation d'alcool. Il est à destination des médecins généralistes francophones. La consommation d'alcool est considérée comme dangereuse si le score est supérieur ou égal à 4 chez la femme et à 5 chez l'homme (cf. annexe 3) (11).

1.2.3 Evaluation du mésusage de l'alcool : les éléments du bilan initial

- L'évaluation addictologique :

L'histoire du mésusage doit être précisée : ancienneté du trouble, fréquence et modalités des conduites d'alcoolisation et leur évolution. L'histoire des différentes interventions thérapeutiques et de leur efficacité doit être recueillie.

Le niveau de sévérité du trouble de l'usage peut s'apprécier par le nombre de critères diagnostiques du DSM-5 (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders – 5ème édition*) présents (cf. annexe 4). En soins primaires, le questionnaire AUDIT-C peut être utilisé pour une rapide évaluation de la sévérité du mésusage (un score supérieur ou égal à 10 chez la femme ou chez l'homme doit alerter quant à une dépendance à l'alcool) (cf. annexe 1).

La présence de troubles d'usage d'autres substances ou d'addictions comportementales doit être recherchée systématiquement, tout particulièrement le tabac, le cannabis et le jeu pathologique (7).

- L'évaluation somatique :

Dépistage des complications liées à un mésusage de l'alcool :

- état général, poids (indice de masse corporelle, évaluation de la perte de poids) ;
- dépistage des troubles neuropsychologiques, qui peut être effectué à l'aide du test d'évaluation cognitive de Montréal (MoCA, cf. annexe 5) (12) ;
- recherche par l'examen neurologique d'une atteinte neurologique centrale (atteinte cérébelleuse par exemple) ou périphérique (polynévrite) ;
- recherche d'une maladie alcoolique du foie et de ses complications (ascite, hémorragie digestive, ictère, encéphalopathie, infection) ;
- examen cardiologique avec notamment mesure de la tension artérielle ;
- examen bucco-dentaire.

L'examen clinique guidera la réalisation d'examens complémentaires si nécessaire ou la sollicitation d'un avis spécialisé (7).

- L'évaluation biologique :

- repérage et recherche de complications somatiques : numération formule sanguine (NFS) comprenant le volume globulaire moyen (VGM), taux de prothrombine (TP), transaminases, gamma glutamyl-transférases (gamma-GT), carbohydre déficient transferrin (CDT). Ce bilan doit être effectué au début de chaque nouvelle séquence de soins et au moins tous les ans lors

d'un suivi ambulatoire. En cas d'anomalies, le bilan est complété à la recherche d'une cirrhose compensée.

- dépistage des hépatites virales B et C si le mésusage de l'alcool s'associe à des facteurs de risque (antécédent de toxicomanie notamment) (7).

- L'évaluation psychiatrique :

La comorbidité psychiatrique doit être systématiquement recherchée, elle aggrave la sévérité du mésusage de l'alcool et diminue sa sensibilité aux traitements.

Le risque suicidaire doit être évalué (7).

- L'évaluation sociale :

L'amélioration des conditions sociales est un élément important pour l'efficacité de la prise en charge. L'évaluation sociale prendra en compte la qualité de l'entourage, le mode d'hébergement, la situation professionnelle, la situation financière et la situation judiciaire (7).

1.2.4 Les traitements du mésusage de l'alcool

L'étude Mesa Grande (2002), une revue systématique de l'efficacité des différents traitements de la consommation à risque ou nocive d'alcool, classe 48 modalités de traitements différents selon leur efficacité (cf. annexe 6) (13).

Dans cette étude, les interventions brèves sont en tête de liste des interventions efficaces pour la prise en charge du mésusage de l'alcool.

Pour l'OMS, les interventions brèves devraient être proposées aux hommes qui obtiennent entre 7 et 12 au questionnaire AUDIT ou qui consomment 280 grammes d'alcool ou plus par semaine, ainsi qu'aux femmes ayant obtenu entre 6 et 12 au questionnaire AUDIT ou qui consomment 140 grammes ou plus d'alcool par semaine.

Une intervention brève pourrait inclure les éléments suivants :

- restituer au patient les résultats du test de repérage en lui indiquant que sa consommation correspond à la catégorie « consommation à risque » ;
- informer le patient sur les risques particuliers qu'il encourt s'il continue à consommer de l'alcool de cette manière ;
- responsabiliser le patient vis-à-vis de son comportement par rapport à l'alcool pour qu'il se fixe un objectif de changement ;
- conseiller le patient sur les limites à ne pas dépasser ;

- encourager le patient (9).

Il a été estimé que les interventions brèves mises en place en médecine générale pour lutter contre la consommation d'alcool à risque et nocive font partie des interventions les moins coûteuses permettant une amélioration de la santé (9).

Parmi les autres thérapeutiques non médicamenteuses les plus efficaces selon l'étude Mesa Grande, on relève notamment le renforcement motivationnel et les thérapies cognitivo-comportementales.

Des traitements médicamenteux ayant montré une efficacité seront détaillés ci-après.

Un suivi peut réduire le risque de rechute, il est donc important que les médecins généralistes maintiennent un contact sur le long terme avec les patients (9).

1.2.5 La prise en charge spécifique du sevrage

Une revue Cochrane de 2010 relevait que les benzodiazépines avaient des effets bénéfiques protecteurs contre les symptômes du sevrage alcoolique, plus particulièrement dans les cas de convulsions, par rapport à un placebo, et des effets bénéfiques potentiellement protecteurs pour de nombreux critères par rapport à d'autres médicaments (14).

Le diazépam figure parmi les molécules recommandées en première intention du fait de la rapidité d'action, d'une demi-vie longue et de l'expérience de son efficacité (7).

Le schéma de prescription a pour objectif de cibler la plus petite dose efficace de benzodiazépines, sur la plus courte durée. L'adaptation du traitement peut être guidée par une échelle d'évaluation des symptômes de sevrage, comme l'index de Cushman par exemple (cf. annexe 7). La prescription de benzodiazépines n'est pas systématique, l'arrêt de l'alcool ne requiert pas nécessairement un traitement pharmacologique mais requiert toujours une aide psychologique.

Les benzodiazépines n'ont aucune indication dans l'aide au maintien de l'abstinence. Par ailleurs la prescription de thiamine (vitamine B1) est recommandée dans la prévention du syndrome de Gayet-Wernicke et doit être adaptée à l'état nutritionnel du patient (7).

Les éléments suivants sont des indications à un sevrage résidentiel plutôt qu'ambulatoire :

- delirium ou crises comitiales au moment de l'évaluation ou dans les antécédents ;

- consommation associée de substances psychoactives à des doses élevées, notamment prises quotidiennes, anciennes et à fortes doses de benzodiazépines ;
- importance du syndrome de sevrage, échec de sevrages ambulatoires itératifs ;
- comorbidités sévères ou instables, fragilité liée à l'âge ;
- demande pressante de l'entourage, faible soutien social, situation sociale précaire ;
- grossesse (7).

1.3 Thérapeutiques médicamenteuses disponibles pour le maintien de l'abstinence ou la réduction de la consommation :

Actuellement, quatre médicaments disposent d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la prise en charge thérapeutique des patients alcoolo-dépendants :

- deux médicaments addictolytiques indiqués comme soutien dans le maintien de l'abstinence : acamprosate et naltrexone ;
- un médicament aversif indiqué dans la prévention des rechutes : disulfirame ;
- un médicament indiqué comme aide dans la réduction de la consommation d'alcool : nalméfène.

1.3.1 Acamprosate (Aotal®)

Le mécanisme d'action de l'acamprosate n'est pas complètement élucidé. Développé comme un agoniste GABA-A (similitudes avec la taurine), puis considéré comme un antagoniste glutamergique (récepteurs NMDA et mGluR5) qui permettrait de compenser le renforcement glutamergique induit par la consommation chronique d'alcool, c'est finalement le calcium associé (homotaurinate de calcium) qui pourrait sous-tendre ses différents effets thérapeutiques (7).

L'acamprosate dispose d'une AMM depuis 1987, et « est indiqué dans le "maintien de l'abstinence chez le patient alcoolo-dépendant". Il doit être associé à la prise en charge psychologique ». Il se présente sous la forme de comprimés dosés à 333 milligrammes ; sa posologie usuelle est de un comprimé pour 10 kilogrammes de poids environ en trois prises par jour.

Une méta-analyse Cochrane publiée en 2011 évaluait l'efficacité et la tolérance de l'acamprosate par rapport à un placebo dans la prise en charge de l'alcoolo-dépendance. Dans la revue, 24 essais contrôlés randomisés en double aveugle, composés de 6915 participants, ont été inclus. Associé à une prise en charge psychosociale, l'acamprosate a réduit le risque de consommation d'alcool (RR 0,86 ; IC95% [0,81-0,91]) et a augmenté la durée de l'abstinence cumulée (différence moyenne 10,94 jours ; IC95% [5,08-16,81]) en comparaison à un placebo. En terme de tolérance, les diarrhées étaient les seuls effets secondaires les plus couramment signalés suite à la prise d'acamprosate par rapport à un placebo (RR 0,11 ; IC95% [0,09-0,13]) (15).

Une autre méta-analyse publiée en 2014 estimait qu'il fallait traiter 12 patients avec l'acamprosate pour avoir 1 patient abstinant (Nombre de sujet à traiter (NST) = 12 ; IC95% [8-26]) (16).

1.3.2 Naltrexone (Revia®)

La naltrexone est un antagoniste des récepteurs opiacés μ (mais aussi κ et à un moindre degré δ). Elle réduit l'activation du circuit de la récompense induite par l'alcool (moindre libération de dopamine dans le noyau accumbens) diminuant ainsi la valeur renforçante de l'alcool et l'envie de consommer (7).

La naltrexone dispose d'une AMM depuis 1996, et est indiquée comme « traitement adjuvant utilisé comme aide au maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants, dans le cadre d'une prise en charge globale comprenant un suivi psychologique ». Mais elle est aussi indiquée dans le cadre de la toxicomanie aux opiacés. Elle se présente sous la forme de comprimés dosés à 50 milligrammes, sa posologie usuelle dans le traitement de l'alcoolo-dépendance est de un comprimé par jour.

Une méta-analyse Cochrane publiée en 2010 avait pour objectif de déterminer l'efficacité et la tolérance des antagonistes des opiacés dans le traitement de la dépendance à l'alcool. Sur la base d'un total de 50 essais contrôlés randomisés en double aveugle regroupant 7793 patients, la naltrexone comparativement au placebo réduisait le risque de consommation excessive d'alcool (RR 0,83 ; IC95% [0,76-0,90]) et diminuait les jours de consommation d'alcool d'environ 4%. Les effets secondaires de la naltrexone étaient principalement des problèmes gastro-intestinaux (nausées) et des effets sédatifs (somnolence diurne) (17).

Une méta-analyse publiée en 2014 estimait qu'il fallait traiter 20 patients avec la naltrexone pour avoir 1 patient abstinant (Nombre de sujet à traiter (NST) = 20 ; IC95% [11-500]) (16).

1.3.3 Disulfirame (Espéral®)

Le disulfirame bloque la dégradation de l'acétaldéhyde par inhibition de l'aldéhyde déshydrogénase, ce qui est à l'origine de l'effet antabuse (réaction éthanol-disulfirame par accumulation d'acétaldéhyde) lors d'une prise d'alcool (chaleur,

rougeurs, vomissements, tachycardie voire réactions plus sévères notamment cardiovasculaires ou neurologiques) (7).

Le disulfiram dispose d'une AMM depuis 1964, et est indiqué comme « adjuvant dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance ». Il est proposé en deuxième intention après l'acamprosate ou la naltrexone. Il se présente sous la forme de comprimés dosés à 500 milligrammes, sa posologie usuelle est de un comprimé par jour en une prise (il doit être pris à distance de la dernière consommation d'alcool, 24 heures minimum).

Deux méta-analyses publiées en 2014 relevaient que dans les essais contrôlés randomisés en double aveugle contre placebo le disulfiram n'avait pas montré d'efficacité dans le traitement de l'alcoolodépendance (16) (18).

1.3.4 Nalméfène (Selincro®)

Le nalméfène est un antagoniste des récepteurs opiacés μ et δ , et un agoniste partiel des récepteurs κ , avec une durée d'action plus longue et une moindre hépatotoxicité que la naltrexone. L'effet thérapeutique pourrait être sous-tendu par une réduction du craving de récompense (transmission μ) et des phénomènes dysphoriques (transmission κ) (7).

Le nalméfène dispose d'une AMM depuis février 2013, et est indiqué « pour réduire la consommation d'alcool des adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation à risque élevé, sans symptôme physique de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat. Il doit être associé à un suivi psycho-social continu axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool ».

Il se présente sous la forme de comprimés dosés à 18 milligrammes. Le traitement n'est pas pris de manière systématique (maximum un comprimé par jour) mais à la demande chaque jour où le patient anticipe un risque de consommation d'alcool (idéalement une à deux heures avant ou le plus tôt possible si le patient a commencé à boire).

Son effet sur la réduction de la consommation d'alcool est faible : réduction versus placebo d'environ 3 jours par mois de consommation élevée d'alcool (19).

Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées, sensations vertigineuses, insomnies et céphalées.

1.4 Baclofène (Lioréal®) : une nouvelle thérapeutique pour le maintien de l'abstinence ou la réduction de la consommation

L'efficacité des traitements existant dans la prise en charge du mésusage de l'alcool est modeste et évaluer de nouvelles stratégies thérapeutiques est crucial pour optimiser la prise en charge des patients.

1.4.1 Généralités sur le baclofène

Le baclofène est un agoniste des récepteurs GABA-B.

Il possède une action antispastique avec point d'impact médullaire : il ralentit la transmission des réflexes mono et poly-synaptiques par stimulation des récepteurs GABA-B de la moëlle épinière. Le baclofène dispose d'une AMM en France depuis 1974 pour les indications thérapeutiques suivantes :

- contractures spastiques de la sclérose en plaques ;
- contractures spastiques des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique) ;
- contractures spastiques d'origine cérébrale.

La dose quotidienne optimale se situe habituellement entre 30 et 80 mg par jour en 2 ou 3 prises. En milieu hospitalier, des posologies journalières pouvant aller jusqu'à 100 à 120 mg peuvent être administrées sous surveillance clinique étroite (20).

Par ailleurs, les récepteurs GABA-B semblent impliqués dans la régulation d'autres fonctions du système nerveux central (anxiété, mémoire, nociception), et auraient notamment un effet addictolytique probable par une action anti-craving. Le baclofène pourrait donc avoir d'autres effets thérapeutiques que son action antispastique.

1.4.2 Historique de l'utilisation du baclofène pour la prise en charge de l'alcoolodépendance en France

Au début des années 2000 ont été publiés les premiers essais chez les humains montrant que le baclofène était une thérapeutique efficace dans le traitement de l'alcoolodépendance (21) (22).

Les études réalisées chez les rats, rendus alcoolodépendants, ont montré un effet dose-dépendant du baclofène et la nécessité de doses de baclofène élevées pour obtenir une efficacité sur la dépendance. Ces résultats incitent en 2004 le Pr Olivier

Ameisen, malade alcoolique, à se traiter tout seul avec des doses croissantes de baclofène jusqu'à la limite de 300 mg/j (4 mg/kg). Il guérit de son addiction et devient « indifférent à l'alcool » (23). Il témoigne de son expérience dans un livre grand public, *Le Dernier Verre*, publié en 2008 (24).

Par la suite, souvent à la demande de leurs patients, des médecins ont commencé à prescrire le baclofène à haute dose pour la prise en charge de l'alcoolisme (prescription hors AMM).

En mars 2012, une première étude observationnelle retrouvait une proportion de 80% des patients abstinents ou consommateurs à « risque faible » (≤ 40 g/j chez les hommes et ≤ 20 g/j chez les femmes) après 1 an de traitement par baclofène haute dose (25).

En avril 2012, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) autorise le lancement d'un premier essai clinique en milieu ambulatoire (étude Bacloville). Il s'agit d'une étude randomisée, en double insu, dont l'objectif est de montrer, comparativement à un placebo, l'efficacité du baclofène sur la consommation d'alcool après un an de traitement.

En octobre 2012, l'ANSM autorise une deuxième étude randomisée, contrôlée versus placebo en double aveugle (étude Alpadir) chez des patients dont le traitement est initié en milieu hospitalier, suivis pendant 24 semaines.

En décembre 2012, une autre étude observationnelle est publiée et retrouvait une proportion de 50% des patients consommateurs à « risque faible » (≤ 40 g/j chez les hommes et ≤ 20 g/j chez les femmes) après 2 ans de prise en charge avec un traitement par baclofène haute dose (26).

Le dernier événement marquant est la mise en place par l'ANSM en mars 2014 d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) valable 3 ans pour l'utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance. L'ANSM a précisé les indications de la prescription de baclofène dans le cadre de cette RTU :

- « aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles » ;
- « réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS chez des patients alcoolodépendants à haut risque et en échec des traitements disponibles ».

La posologie maximale de 300 mg/jour de baclofène ne doit pas être dépassée (27).

A la lumière des résultats des essais en cours et des données collectées dans le cadre de la RTU, l'ANSM réévaluera le « bien-fondé » de la prescription de baclofène dans la prise en charge des patients alcoolodépendants.

1.4.3 Etudes évaluant l'efficacité du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance

L'analyse de la littérature a permis d'identifier six essais randomisés, contrôlés, en double aveugle et deux études observationnelles rétrospectives qui évaluaient l'efficacité du baclofène dans la prise en charge de l'alcoolodépendance (cf. tableau 1).

Parmi les essais randomisés, contrôlés, en double aveugle, cinq d'entre eux évaluaient le baclofène à faible dose (entre 30 et 60 mg/jour) pendant une période allant de 4 à 12 semaines. Trois de ces essais montraient que le baclofène était une thérapie efficace dans le traitement de l'alcoolodépendance ; le premier essai publié (Addolorato et al., 2002) relevait 70% de patients abstinents dans le groupe baclofène après 4 semaines de traitement versus 21,1% d'abstinents dans le groupe placebo (22)(28)(29). En revanche, deux de ces essais n'ont pas retrouvé d'efficacité du baclofène dans le traitement de l'alcoolisme (30)(31).

Le dernier essai randomisé, contrôlé, en double aveugle, publié en août 2015, évaluait le baclofène à haute dose (jusqu'à 270 mg/j) pendant 20 semaines. A l'issue du traitement, 42,9% des patients étaient abstinents dans le groupe baclofène versus 14,3% dans le groupe placebo ($p=0,037$) (32).

Les deux études observationnelles rétrospectives publiées en 2012 s'intéressaient également au baclofène à haute dose avec une durée de suivi de 12 et 24 mois. Dans l'étude de Rigal et al., tous les patients avaient un mésusage de l'alcool et étaient traités par une dose de baclofène comprise entre 30 et 400 mg/j (dose moyenne : 145 mg/j), 80% d'entre eux étaient abstinents ou avaient une consommation à « risque faible » (≤ 40 g/j chez les hommes et ≤ 20 g/j chez les femmes) au bout d'un an de suivi (25). Dans l'étude de de Beaurepaire, tous les patients étaient alcoolodépendants et traités par une dose de baclofène comprise entre 20 et 330 mg/j (dose moyenne : 147 mg/j), 50% avaient une consommation d'alcool à « risque faible » (≤ 40 g/j chez les hommes et ≤ 20 g/j chez les femmes) au bout de deux ans de suivi (26).

Ces différents essais évaluaient également la tolérance du baclofène, aucun n'a relevé d'effets indésirables graves liés au baclofène. Il n'a pas non plus été mis en évidence d'effets stimulants ou euphoriques, ni de dépendance au baclofène.

Auteur, Année	Type d'étude	Population	Dose de baclofène	Durée de suivi	Résultats principaux
Addolorato et al., 2002 (22)	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo	39 patients alcoolo-dépendants	30 mg/j en 3 prises	4 semaines	Pendant les 4 semaines : -groupe baclofène (n=20) : 70,0% d'abstinents -groupe placebo (n=19) : 21,1% d'abstinents
Addolorato et al., 2007 (28)	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo	84 patients alcoolo-dépendants présentant une cirrhose hépatique	30 mg/j en 3 prises	12 semaines	Pendant les 12 semaines : -groupe baclofène (n=42) : 71% d'abstinents -groupe placebo (n=42) : 29% d'abstinents (RR 6,3 ; IC95% [2,4-16,1])
Garbutt et al., 2010 (30)	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo	80 patients alcoolo-dépendants	30 mg /j en 3 prises	12 semaines	Au cours des 12 semaines, % de jours de consommation abusive : -groupe baclofène (n=40) : 25,9% -groupe placebo (n=40) : 25,5% (t=0,59 ; p=0,56)
Addolorato et al., 2011 (29)	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo (analyse secondaire)	42 patients alcoolo-dépendants	30 mg/j en 3 prises ou 60 mg/j en 3 prises	12 semaines	Pendant les 12 semaines, % de réduction du nombre de verres par jour par rapport au groupe placebo (n=14) : - 53% de réduction dans le groupe baclofène 30 mg/j (n=14) (p<0,0001) - 68% de réduction dans le groupe baclofène 60 mg/j (n=14) (p<0,0001)
Rigal et al., 2012 (25)	Etude observationnelle rétrospective	132 patients analysés (sur 181 inclus) avec une consommation à haut risque	entre 30 et 400 mg/j (dose moyenne 145 mg/j)	12 mois	A 12 mois, 80% des patients (58% des 181 patients inclus) étaient abstinents ou avaient un « risque faible » de consommation d'alcool (≤ 40 g/j chez les hommes et ≤ 20 g/j chez les femmes)
de Beaurepaire, 2012 (26)	Etude observationnelle rétrospective	100 patients alcoolo-dépendants résistant aux traitements usuels	entre 20 et 330 mg/j (dose moyenne 147 mg/j)	24 mois	Patients présentant un « risque faible » de consommation d'alcool (≤ 40 g/j chez les hommes et ≤ 20 g/j chez les femmes) : -48% à 1 an -50% à 2 ans
Ponizovsky et al., 2015 (31)	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo	64 patients alcoolo-dépendants	50 mg/j en 2 prises	12 mois (phase de traitement pendant 12 semaines)	% de jours de consommation abusive : -pendant les 12 premières semaines : 19,9% ($\pm 3,5\%$) pour le groupe placebo (n=32) et 20,1% ($\pm 2,7\%$) pour le groupe baclofène (n=32) (t=0,25 ; p=0,79) -pendant les 12 mois : 28,3% ($\pm 5,1\%$) pour le groupe placebo (n=32) et 27,5% ($\pm 4,7\%$) pour le groupe baclofène (n=32) (t=0,65 ; p=0,51)
Müller et al., 2015 (32)	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo	56 patients alcoolo-dépendants	entre 30 et 270mg/j en 3 prises	24 semaines (phase de traitement pendant 20 semaines)	- Pendant les 12 semaines de traitement haute dose : 68,2% d'abstinents dans le groupe baclofène (n=28) versus 23,8% dans le groupe placebo (n=28) (p=0,014) - Pendant les 20 semaines de traitement : 42,9% d'abstinents dans le groupe baclofène (n=28) versus 14,3% dans le groupe placebo (n=28) (p=0,037)

Tableau 1 : Etudes évaluant l'efficacité du baclofène dans la prise en charge de l'alcoolo-dépendance

1.4.4 Le baclofène peut-il également être efficace dans le traitement de l'anxiété et/ou de la dépression?

Les récepteurs GABA-B joueraient un rôle dans l'anxiété et la dépression ; l'activation de ces récepteurs par le baclofène pourrait donc entraîner un effet anxiolytique et/ou antidépresseur.

Les résultats des études chez les rats indiquaient que le baclofène produisait un effet antidépresseur (33) (34), en revanche il n'était pas retrouvé d'effet anxiolytique (34).

En 1993, Krupitsky et al. ont évalué les effets du baclofène chez 90 patients alcooliques qui présentaient secondairement un trouble affectif (principalement anxiété et dépression). Cette étude montrait que l'action anxiolytique et antidépresseur du baclofène chez les patients alcooliques avec un trouble affectif secondaire était similaire à l'action d'un tranquillisant (diazepam) et d'un antidépresseur (amitriptyline) (35).

A ma connaissance, il n'y a pas d'autre étude chez l'homme ayant pour objectif principal d'évaluer l'effet anxiolytique et/ou antidépresseur du baclofène.

Toutefois, certaines études contrôlées, randomisées, en double aveugle, évaluant l'efficacité du baclofène dans la prise en charge de l'alcoolodépendance (cf. tableau 1) avaient pour objectif secondaire d'évaluer les effets du baclofène sur l'état anxieux et/ou dépressif. Ainsi, Addolorato et al. (2002) relevaient une diminution de l'anxiété dans le groupe baclofène par rapport au groupe placebo ; en revanche aucune différence significative entre les deux groupes n'était mise en évidence en ce qui concerne l'état dépressif (22). Garbutt et al. retrouvaient également une diminution de la sévérité de l'état anxieux dans le groupe baclofène significativement plus importante que dans le groupe placebo (30). Comme dans l'étude d'Addolorato et al. (2002), l'étude de Ponizovsky et al. n'a pas montré de différence significative entre le groupe baclofène et le groupe placebo sur l'état dépressif (31). L'étude de Müller et al., qui évaluait le baclofène à haute dose, n'a pas mis en évidence d'effet du baclofène sur les scores des échelles d'anxiété et de dépression (32).

Par ailleurs, un essai comparatif, randomisé, en simple aveugle, publié en 2006, avait pour objectif principal de comparer l'efficacité du baclofène et du diazépam dans le syndrome de sevrage d'alcool. Aucune différence significative dans la diminution du score de sevrage n'a été retrouvée entre les deux traitements ; plus précisément il n'y avait pas de différence significative entre les deux traitements en ce qui concerne la composante anxieuse du score de sevrage (36).

Le baclofène pourrait être une alternative thérapeutique intéressante aux benzodiazépines, puisqu'il n'y a pas de dépendance connue au baclofène. Néanmoins, des études complémentaires sont nécessaires pour préciser le potentiel effet anxiolytique et/ou antidépresseur du baclofène avant d'envisager de le prescrire dans la prise en charge de l'anxiété ou de la dépression.

1.5 Objectifs

Dans ce contexte, l'objectif de ce travail était double :

1/ évaluer l'impact d'un traitement par baclofène haute dose sur la consommation d'alcool dans une cohorte de patients de médecine générale pris en charge pour un mésusage de l'alcool et suivis rétrospectivement 3 ans,

2/ évaluer l'impact d'un traitement par baclofène haute dose sur la consommation de psychotropes dans la même cohorte.

2. MATERIELS ET METHODES

2.1 Type d'étude

Il s'agit d'une cohorte rétrospective descriptive de 219 malades alcooliques issus de la patientèle d'un médecin généraliste parisien et ayant reçu un traitement par baclofène dans l'objectif de diminuer ou d'arrêter leur consommation d'alcool.

Les patients ont été inclus entre le 22/10/2008 et le 31/12/2011 et ont été suivis en ambulatoire pendant 3 ans.

2.2 Population d'étude

Critères d'inclusion :

- patients suivis par le médecin généraliste, entre le 01/01/2007 et le 31/12/2011, pour une consommation d'alcool régulière supérieure à une consommation à risque faible selon l'OMS (c'est-à-dire > 40 g/j pour les hommes et > 20 g/j pour les femmes) (8) ;
- patients ayant reçu un traitement par baclofène dans l'objectif de réduire ou d'arrêter sa consommation d'alcool ;
- patients majeurs.

Critères d'exclusion :

- patients ayant consulté le médecin généraliste à une seule reprise et patients ayant eu un suivi inférieur à 3 mois ;
- patients traités par baclofène pour une autre indication que le traitement d'une addiction à l'alcool ;
- patients ayant débuté le traitement par baclofène après le 31/12/2011.

Tous les patients inclus étaient informés de l'étude et de son objectif. Cette recherche est la suite d'une étude centrée sur les effets indésirables du baclofène pour laquelle les patients toujours suivis par le médecin généraliste avaient signé un consentement ; les patients recontactés par téléphone donnaient leur consentement oralement.

2.3 Données recueillies

Les données ont été recueillies rétrospectivement à partir des dossiers médicaux de chaque patient. Si besoin, le recueil était complété en interrogeant le patient lors d'une consultation chez le médecin généraliste ou lors d'un appel téléphonique.

Les données recueillies étaient (cf. annexe 8) :

- Caractéristiques socio-démographiques : identification patient, année de naissance, sexe, activité (oui/non).
- Données avant la prise de baclofène :
 - antécédents de traitement par acamprosate, naltrexone, esperal ;
 - antécédents de participation à des cures de sevrage ou à des groupes de parole ;
 - antécédents psychiatriques : dépression, trouble bipolaire, trouble anxieux psychique, trouble anxieux physique, état limite ;
 - antécédent d'insomnie ;
 - antécédent de trouble du comportement alimentaire ;
 - antécédents de consommation de toxiques autre que l'alcool : tabac, cannabis, héroïne, cocaïne.
- Données au début du traitement par baclofène, à 1 an, à 2 ans et à 3 ans :
 - dose d'alcool (en gramme par jour) ;
 - dose de baclofène (en milligramme par jour) ;
 - consommation d'autres toxiques : tabac, cannabis, héroïne, cocaïne ;
 - présence de trouble du comportement alimentaire ;
 - activité (oui/non) ;
 - statut marital (couple/célibataire) ;
 - liste et dose des médicaments psychotropes : anxiolytique, hypnotique, antidépresseur, neuroleptique, thymorégulateur ;
 - liste et dose des médicaments psychotropes substitutifs aux opiacés ;
 - effets indésirables rapportés au baclofène ;
 - marqueurs biologiques : carbohydre déficient transferrin (CDT), volume globulaire moyen (VGM), gamma glutamyl-transférases (gamma-GT).
- Dose maximale de baclofène (en milligramme) prise par jour.

Une consommation d'alcool à risque faible selon l'OMS (≤ 40 g/j chez l'homme et ≤ 20 g/j chez la femme) était considérée comme acceptable et a servi de référence pour la présentation des résultats de notre étude.

L'évolution des traitements psychotropes à 1 an, 2 ans et 3 ans a été définie par rapport aux traitements pris à l'inclusion selon les modalités suivantes :

- toujours pas de traitement ;
- diminution ;
- stabilité ;
- augmentation.

2.4 Analyses statistiques

L'exploitation statistique a été réalisée sur les données non nominatives avec le logiciel STATA® version 12.0.

Les statistiques présentées sont essentiellement descriptives.

Les variables qualitatives ont été comparées par le test du Chi2 ou le test exact de Fisher selon les effectifs, et les variables quantitatives par le test t de Student. La liaison entre deux variables quantitatives a été évaluée par le coefficient de corrélation r de Pearson. Le seuil de significativité p retenu est celui communément admis de 5%.

3. RESULTATS

3.1 Population d'étude

3.1.1 Nombre de sujets inclus

Nous avons identifié 344 patients éligibles (ayant eu une prescription de baclofène pour la prise en charge d'un problème d'alcool), parmi eux 125 ont été exclus car leur suivi avec le médecin généraliste était inférieur ou égal à 3 mois.

Nous avons donc inclus 219 patients. Durant les 3 ans de suivi, nous avons observé 6 décès qui n'étaient pas attribuables à la prise de baclofène. A 1 an de suivi, le taux de perdus de vue (arrêt du suivi par le médecin généraliste et absence de réponse lors du contact téléphonique) était de 15,3%. Ce taux passait à 27,4% à 2 ans et à 32,4% à 3 ans (cf. figure 2).

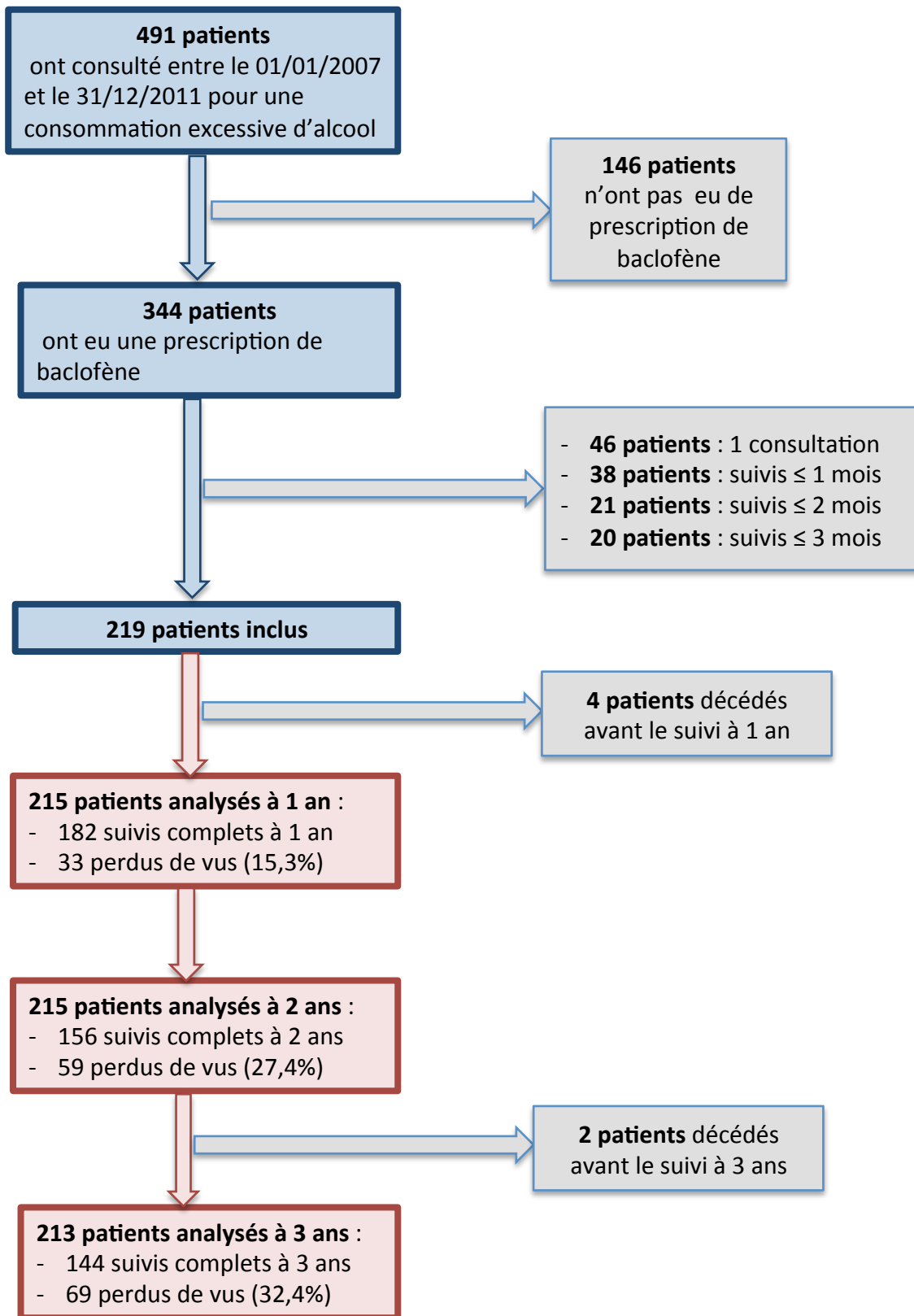


Figure 2 : Diagramme de flux des patients

3.1.2 Caractéristiques de la population incluse

i. Caractéristiques sociodémographiques :

La population d'étude se composait de 134 hommes et 85 femmes (cf. figure 3).

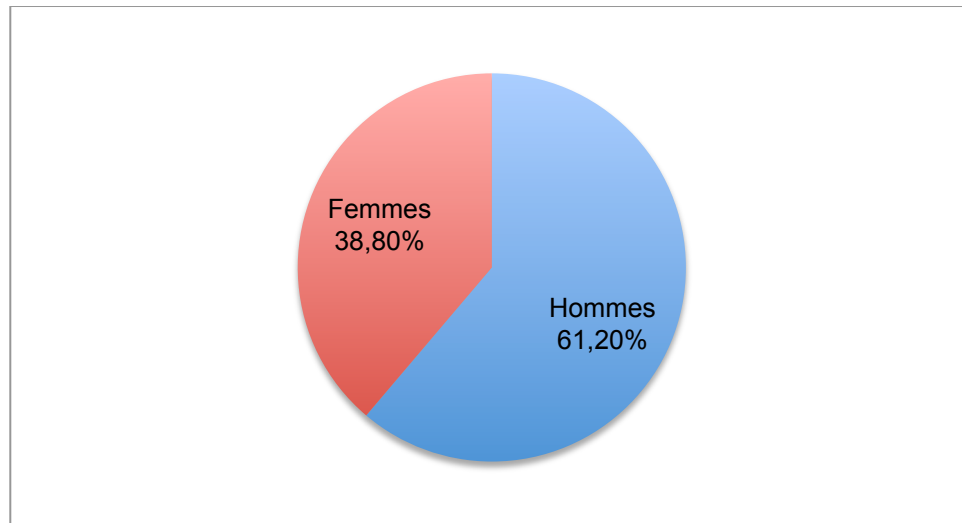


Figure 3 : Répartition de la population en fonction du sexe

L'âge moyen de la population au début de leur suivi était de 46 ± 11 ans. Le plus jeune de l'étude avait 24 ans à l'inclusion et le plus âgé 73 ans.

La proportion de la population vivant en couple était de 56,9% (123/216 participants, donnée manquante pour 3 personnes).

On a relevé 129 personnes sur 217 (soit 59,4%, donnée manquante pour 2 personnes) qui exerçaient une activité.

ii. Consommation d'alcool et traitements pour la prise en charge de l'alcoolisme

La dose moyenne d'alcool consommée par jour au début du suivi était de 164 ± 93 grammes (donnée manquante pour 12 participants). La dose d'alcool minimale consommée par jour était de 45 grammes et la dose maximale de 500 grammes.

La dose d'alcool moyenne consommée par les femmes était statistiquement moins importante que pour les hommes (138 ± 76 g/j versus 179 ± 99 g/j, $p=0,002$).

Avant l'initiation du traitement par baclofène, 137 participants sur 219 (62,6%) avaient déjà reçu un traitement médicamenteux pour la prise en charge de leur consommation excessive d'alcool :

- 98 (44,7%) avaient reçu de l'acamprosate ;
- 90 (41,1%) avaient reçu de la naltrexone ;

- 32 (14,6%) avaient reçu de l'espéral.

Par ailleurs, 76 participants sur 219 (34,7%) avaient déjà participé à une ou plusieurs cures de sevrage et 52 sur 218 (23,9%, donnée manquante pour 1 personne) avaient participé à des groupes de parole.

On a donc recensé 62 personnes (28,3%) « naïfs » de traitement pour la prise en charge de leur alcoolisme.

iii. Autres addictions

- Tabac :

Sur les 219 participants, 191 (87,2%) avaient été consommateurs de tabac.

On dénombrait 153 fumeurs encore actifs sur 213 (71,8%, donnée manquante pour 6 participants) à l'inclusion.

- Cannabis :

Sur les 219 participants, 91 (41,6%) avaient déjà consommé du cannabis et 42 (19,2%) en consommaient encore au moment de leur inclusion.

- Héroïne :

Sur les 219 participants, 39 (17,8%) avaient un passé de consommateur d'héroïne et 1 seul (0,5%) en consommait au moment du début du traitement par baclofène.

- Cocaïne :

Sur les 219 participants, 50 (22,8%) avaient déjà consommé de la cocaïne et 8 (3,7%) en consommaient encore au moment de leur inclusion.

- Trouble du comportement alimentaire :

Sur les 219 participants, 28 (12,8%) avaient souffert de trouble du comportement alimentaire. On dénombrait 10 participants sur 218 (4,6%, donnée manquante pour 1 participant) souffrant encore de trouble du comportement alimentaire à l'inclusion.

iv. Troubles psychiatriques

Sur l'ensemble de la population, 177 (80,8%) avaient un trouble psychiatrique à l'inclusion :

- 140 (63,9%) avaient une anxiété psychique et/ou physique ;
- 134 (61,2%) avaient une dépression ;
- 28 (12,8%) étaient « borderline » (état limite) ;

- 11 (5,0%) avaient un trouble bipolaire ;
- 8 (3,7%) avaient une psychose.

Par ailleurs, 94 participants sur 218 (43,1%, donnée manquante pour 1 participant) souffraient d'insomnie avant le début du traitement par baclofène.

v. Traitements médicamenteux

Avant le début du traitement par baclofène, 140 patients (63,9%) prenaient un ou plusieurs médicaments psychotropes :

- 84 (38,4%) prenaient au moins un anxiolytique benzodiazépinique ;
- 26 (11,9%) prenaient un anxiolytique non-benzodiazépinique ;
- 77 (35,2%) prenaient au moins un antidépresseur ;
- 7 (3,2%) prenaient un thymorégulateur ;
- 19 (8,7%) prenaient au moins un neuroleptique ;
- 46 (21,0%) prenaient un hypnotique benzodiazépinique ;
- 13 (5,9%) prenaient un hypnotique non-benzodiazépinique.

On a dénombré 22 patients (10,0%) qui prenaient un traitement de substitution aux opiacés (15 soit 6,8 % prenaient de la buprénorphine et 7 soit 3,2% de la méthadone).

vi. Bilan biologique

• CDT :

Cette donnée était disponible pour 146 participants.

Le taux moyen de CDT était de $2,8 \pm 3,3\%$ (minimum de 0,1% et maximum de 16,8%).

Un taux de CDT inférieur à 1,3% est considéré comme normal pour le laboratoire dans lequel les prélèvements ont été faits. Pour 85 patients sur 146 (58,2%), le taux de CDT était supérieur ou égal à 1,3%.

• VGM :

Cette donnée était disponible pour 149 participants.

La valeur moyenne du VGM était de $96,2 \pm 5,7$ femtolitres (minimum de 82 fL et maximum de 115,9 fL).

On a dénombré 38 patients sur 149 (25,5%) qui avaient une macrocytose (VGM \geq 100 fL).

- Gamma-GT :

Cette donnée était disponible pour 168 participants.

La valeur moyenne des gamma-GT était de 109 ± 159 UI/L (minimum de 9 UI/L et maximum de 961 UI/L).

Pour les gamma-GT, la limite supérieure de référence varie en fonction des laboratoires d'analyse médicale (entre 35 UI/L pour certains et jusqu'à 63 UI/L pour d'autres).

3.1.3 Comparaison entre les participants avec un suivi complet et les participants perdus de vue ou décédés

Pour les différentes caractéristiques de la population décrite ci-dessus, nous avons cherché à identifier les différences significatives entre le groupe de participants avec un suivi complet et le groupe de participants perdus de vue ou décédés.

- i. Comparaison entre les participants avec un suivi complet à 1 an et les participants perdus de vue ou décédés à 1 an

Au moment du suivi à 1 an, des nouvelles étaient disponibles pour 182 participants (83,1%) et 37 participants (16,9%) étaient perdus de vue ou décédés.

Les participants perdus de vue ou décédés à 1 an avaient une consommation d'alcool par jour à l'inclusion significativement moins importante que les participants toujours suivis (133 ± 12 g/j versus 170 ± 7 g/j, $p=0,044$).

Les patients qui étaient « borderline » étaient significativement plus nombreux dans le groupe suivi complet à 1 an (14,8% versus 2,7%, $p=0,044$).

On retrouvait également un nombre significativement plus important de fumeurs actifs dans le groupe suivi complet à 1 an (73,1% versus 54,1%, $p=0,022$).

Les patients étant « borderline » ou fumeurs actifs peuvent être amenés à consulter leur médecin généraliste pour d'autres motifs que la prise en charge de leur consommation d'alcool (décompensation, bronchite etc...) ce qui peut expliquer leur nombre plus important dans le groupe encore suivi à 1 an.

Aucune autre différence significative n'a été observée entre les 2 groupes.

ii. Comparaison entre les participants avec un suivi complet à 2 ans et les participants perdus de vue ou décédés à 2 ans

Au moment du suivi à 2 ans, des nouvelles étaient disponibles pour 156 participants (71,2%) et 63 participants (28,8%) étaient perdus de vue ou décédés.

Comme lors du suivi à 1 an, on retrouvait significativement plus de patients borderline dans le groupe suivi complet à 2 ans (16,0% versus 4,8%, $p=0,024$). On retrouvait également plus de fumeurs actifs dans le groupe suivi complet à 2 ans (73,7% versus 60,3%, $p=0,050$).

Dans le groupe suivi complet à 2 ans, on observait significativement plus de participants recevant un traitement par anxiolytique non benzodiazépinique (14,7% versus 4,8%, $p=0,039$) ou un traitement de substitution aux opiacés (12,8% versus 3,2%, $p=0,032$). Les patients prenant un traitement au long cours autre que le baclofène doivent revoir régulièrement leur médecin généraliste pour le renouvellement du traitement même si le traitement par baclofène a été arrêté.

Aucune autre différence significative n'a été observée entre les 2 groupes, notamment il n'y avait pas de différence en ce qui concerne la consommation d'alcool quotidienne à l'inclusion.

iii. Comparaison entre les participants avec un suivi complet à 3 ans et les participants perdus de vue ou décédés à 3 ans

Au moment du suivi à 3 ans, des nouvelles étaient disponibles pour 144 participants (65,8%) et 75 participants (34,2%) étaient perdus de vue ou décédés.

Comme précédemment, on observait significativement plus de fumeurs actifs dans le groupe suivi complet à 3 ans (75,7% versus 58,7%, $p=0,009$).

Dans le groupe suivi complet à 3 ans, on observait significativement plus de participants recevant un traitement par antidépresseurs (41,7% versus 22,7%, $p=0,005$) ou un traitement de substitution aux opiacés (13,2% versus 4,0%, $p=0,034$).

Aucune autre différence significative n'a été observée entre les 2 groupes (notamment aucune différence pour la consommation d'alcool quotidienne à

l'inclusion, la proportion de patients « borderline » ou la proportion de patients recevant un traitement anxiolytique non benzodiazépinique).

3.2 Impact de la prescription de baclofène haute dose sur la consommation d'alcool quotidienne des participants à 1 an, 2 ans et 3 ans

3.2.1 Impact de la prescription de baclofène haute dose sur la consommation d'alcool quotidienne des participants à 1 an

i. Consommation d'alcool à 1 an

A un an de suivi, 112 participants sont devenus abstinents ou avaient une consommation d'alcool à risque faible (consommation d'alcool ≤ 40 g/j pour les hommes et ≤ 20 g/j pour les femmes). Cela équivaut à 61,5% (112/182) des participants encore suivis à 1 an.

En considérant les patients perdus de vue à 1 an comme des « échecs » du traitement par baclofène, cela correspond à 52,1% (112/215 participants) de la population étudiée.

La dose moyenne d'alcool quotidienne à 1 an (donnée disponible pour 178 participants) était de 42 ± 61 g/j (minimum de 0 g/j et maximum de 400 g/j).

ii. Consommation de baclofène à 1 an

La dose moyenne de baclofène par jour à 1 an était connue pour 181 participants, et elle s'établissait à 113 ± 111 mg/j (minimum de 0 mg/j et maximum de 440 mg/j).

Dans le groupe des participants abstinents ou avec une consommation à risque faible, la dose moyenne de baclofène par jour était significativement plus importante que dans le groupe « échecs » de traitement (135 ± 109 mg/j versus 77 ± 105 mg/j, $p=0,0005$).

On a dénombré 18 participants dans le groupe abstinents ou consommation à risque faible qui ne prenaient plus de baclofène à 1 an (soit 9,9% des participants suivis à 1 an et 16,1% des participants du groupe abstinents ou consommation à risque faible).

iii. Facteurs liés au succès du traitement par baclofène à 1 an

On a identifié parmi les caractéristiques de la population initiale (caractéristiques socio-démographiques, consommation d'alcool et traitement antérieur de

l'alcoolisme, autres addictions, troubles psychiatriques, traitement médicamenteux) celles qui pouvaient influencer l'issue du traitement par baclofène à 1 an.

- En considérant uniquement la population encore suivie à 1 an :

Pour les différentes caractéristiques de la population initiale, aucune différence significative entre le groupe abstinents ou consommation à risque faible et le groupe « échecs » du traitement n'a été mise en évidence.

- En considérant les participants perdus de vue à 1 an comme des « échecs » du traitement :

Une différence significative entre le groupe abstinents ou consommation à risque faible et le groupe « échecs » du traitement a été retrouvée uniquement pour la consommation d'alcool quotidienne initiale (donnée disponible pour 203 participants sur 215). Dans le groupe abstinents ou consommation à risque faible, la consommation d'alcool quotidienne initiale était significativement plus élevée que dans l'autre groupe (177 ± 103 g/j versus 147 ± 78 g/j, $p=0,021$).

3.2.2 Impact de la prescription de baclofène haute dose sur la consommation d'alcool quotidienne des participants à 2 ans

i. Consommation d'alcool à 2 ans

A deux ans de suivi, 105 participants étaient abstinents ou avaient une consommation d'alcool à risque faible. Cela équivaut à 67,3% (105/156) des participants encore suivis à 2 ans.

En considérant les patients perdus de vue à 2 ans comme des « échecs » du traitement par baclofène, cela correspond à 48,8% (105/215 participants) de la population étudiée.

La dose moyenne d'alcool quotidienne à 2 ans (donnée disponible pour 155 participants) était de 37 ± 56 g/j (minimum de 0 g/j et maximum de 250 g/j).

ii. Consommation de baclofène à 2 ans

La dose moyenne de baclofène par jour à 2 ans était de 93 ± 105 mg/j (minimum de 0 mg/j et maximum de 400 mg/j).

Comme lors du suivi à 1 an, dans le groupe des participants abstinents ou avec une consommation à risque faible la dose moyenne de baclofène par jour était

significativement plus importante que dans le groupe « échecs » de traitement (111 ± 105 mg/j versus 55 ± 93 mg/j, $p=0,001$).

On a dénombré 28 participants dans le groupe abstinents ou consommation à risque faible qui ne prenaient plus de baclofène à 2 ans (soit 17,9% des participants suivis à 2 ans et 26,7% des participants du groupe abstinents ou consommation à risque faible).

iii. Facteurs liés au succès du traitement par baclofène à 2 ans

Comme pour le suivi à 1 an, on a identifié parmi les caractéristiques de la population initiale celles qui pouvaient influencer l'issue du traitement par baclofène à 2 ans.

Les caractéristiques pour lesquelles on observait une différence significative entre le groupe abstinents ou consommation à risque faible et le groupe « échecs » du traitement sont présentées dans les tableaux ci-dessous.

- En considérant uniquement la population encore suivie à 2 ans :

Caractéristiques	% dans le groupe abstinents ou consommation à risque faible à 2 ans (n=105)	% dans le groupe « échecs » du traitement à 2 ans (n=51)	P-value
Consommation de cannabis à l'inclusion	25,7%	7,8 %	0,010
Traitement psychotrope	74,3%	58,8%	0,050

Tableau 2 : Association entre les caractéristiques initiales des participants et l'issue du traitement à 2 ans chez les participants toujours suivis

Une différence significative était retrouvée entre les 2 groupes pour la consommation de psychotrope, par contre lorsque l'on s'intéressait aux différents psychotropes séparément aucune différence n'a été mise en évidence.

- En considérant les participants perdus de vue à 2 ans comme des « échecs » du traitement :

Caractéristiques	% dans le groupe abstinents ou consommation à risque faible à 2 ans (n=105)	% dans le groupe « échecs » du traitement à 2 ans (n=110)	P-value
Dépression	67,6	53,6	0,036
Consommation de cannabis à l'inclusion	25,7	12,7	0,015
Antécédent de consommation d'héroïne	22,9	11,8	0,032
Antécédent de consommation de cocaïne	29,5	16,4	0,021
Traitement psychotrope	74,3	52,7	0,001
Anxiolytique	57,1	37,3	0,004
Hypnotique benzodiazépinique	26,7	15,5	0,043
Traitement de substitution aux opiacés	15,2	4,5	0,008

Tableau 3 : Association entre les caractéristiques des participants et l'issue du traitement à 2 ans en considérant les perdus de vue comme des « échecs » du traitement

3.2.3 Impact de la prescription de baclofène haute dose sur la consommation d'alcool quotidienne des participants à 3 ans

i. Consommation d'alcool à 3 ans

A trois ans de suivi, 89 participants étaient abstinents ou avaient une consommation d'alcool à risque faible. Cela équivaut à 61,8% (89/144) des participants encore suivis à 3 ans.

En considérant les patients perdus de vue à 3 ans comme des « échecs » du traitement par baclofène, cela correspond à 41,8% (89/213 participants) de la population étudiée.

La dose moyenne d'alcool quotidienne à 3 ans (donnée disponible pour 143 participants) était de 42 ± 59 g/j (minimum de 0 g/j et maximum de 250 g/j).

ii. Consommation de baclofène à 3 ans

La dose moyenne de baclofène par jour à 3 ans (donnée disponible pour 143 participants) était de 85 ± 103 mg/j (minimum de 0 mg/j et maximum de 400 mg/j).

Comme précédemment lors du suivi à 1 an et 2 ans, dans le groupe des participants abstinents ou avec une consommation à risque faible la dose moyenne de baclofène par jour était significativement plus importante que dans le groupe « échecs » de traitement (100 ± 101 mg/j versus 61 ± 104 mg/j, $p=0,030$).

On a dénombré 28 participants dans le groupe abstinents ou consommation à risque faible qui ne prenaient plus de baclofène à 3 ans (soit 19,5% des participants suivis à 3 ans et 31,5% des participants du groupe abstinents ou consommation à risque faible).

iii. Facteurs liés au succès du traitement par baclofène à 3 ans

Comme pour le suivi à 1 an et 2 ans, on a identifié parmi les caractéristiques de la population initiale celles qui pouvaient influencer l'issue du traitement par baclofène à 3 ans.

- En considérant uniquement la population encore suivie à 3 ans :

Pour les différentes caractéristiques de la population initiale, aucune différence significative entre le groupe abstinents ou consommation à risque faible et le groupe « échecs » du traitement n'a été mise en évidence.

- En considérant les participants perdus de vue à 3 ans comme des « échecs » du traitement :

Les caractéristiques pour lesquelles on observait une différence significative entre le groupe abstinents ou consommation à risque faible et le groupe « échecs » du traitement sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Caractéristiques	% dans le groupe abstinents ou consommation à risque faible à 3 ans (n=89)	% dans le groupe « échecs » du traitement à 3 ans (n=124)	P-value
Participation à des groupes de parole avant l'inclusion	30,3	18,7	0,049
Traitement psychotrope	71,9	57,3	0,029
Anxiolytique	56,2	41,1	0,030
Traitement de substitution aux opiacés	14,6	6,5	0,049

Tableau 4 : Association entre les caractéristiques des participants et l'issue du traitement à 3 ans en considérant les perdus de vue comme des « échecs » du traitement

3.2.4 Synthèse des résultats et dose maximale de baclofène prescrite au cours du suivi

	Suivi à 1 an (n=182)	Suivi à 2 ans (n=156)	Suivi à 3 ans (n=144)
% de participants abstinents ou avec une consommation à risque faible	61,5 (112)	67,3 (105)	61,8 (89)
Dose moyenne de baclofène dans le groupe abstinents ou consommation à risque faible (en mg/jour)	135 ± 109	111 ± 105	100 ± 101

Tableau 5 : Impact de la prescription de baclofène sur la consommation d'alcool

Le bénéfice d'un traitement par baclofène sur la consommation d'alcool semble durable. En effet, 87 personnes sur les 156 (55,8%) suivies pendant 2 ans étaient abstinentes ou avaient une consommation à risque faible lors du suivi à 1 an et 2 ans. Sur les 142 personnes suivies pendant les 3 années (2 personnes ont été suivies à 1 an et 3 ans mais étaient perdus de vue à 2 ans), 72 (50,7%) étaient classées dans le groupe abstinents ou consommation à risque faible lors du suivi à 1 an, 2 ans et 3 ans.

Le maintien du bénéfice du traitement par baclofène sur la consommation d'alcool semble nécessiter au cours du temps des doses quotidiennes de baclofène de moins en moins importante.

La dose maximale moyenne de baclofène au cours du suivi (donnée disponible pour 218 participants) était de 191 ± 97 mg/j (minimum de 30 mg/j et maximum de 520 mg/j).

Pour les participants suivis à 3 ans, aucune différence significative n'a été retrouvée entre le groupe abstinents ou consommation à risque faible et le groupe « échecs » de traitement en ce qui concerne la dose maximale de baclofène prescrite (218 ± 98 mg/j versus 199 ± 100 mg/j, $p=0,255$).

En revanche en considérant les perdus de vue à 3 ans comme des « échecs » du traitement, la dose maximale moyenne de baclofène était significativement plus élevée dans le groupe abstinents ou consommation à risque faible que dans le groupe « échecs » du traitement (218 ± 98 mg/j versus 173 ± 94 mg/j, $p=0,0009$).

Par ailleurs, nous avons cherché à identifier les facteurs liés à la dose maximale de baclofène. Il n'y avait pas de différence significative entre la dose maximale moyenne de baclofène chez les hommes et celle chez les femmes (201 ± 99 mg/j versus 176 ± 93 mg/j, $p=0.0634$).

- Dose maximale de baclofène et dose d'alcool à l'inclusion :

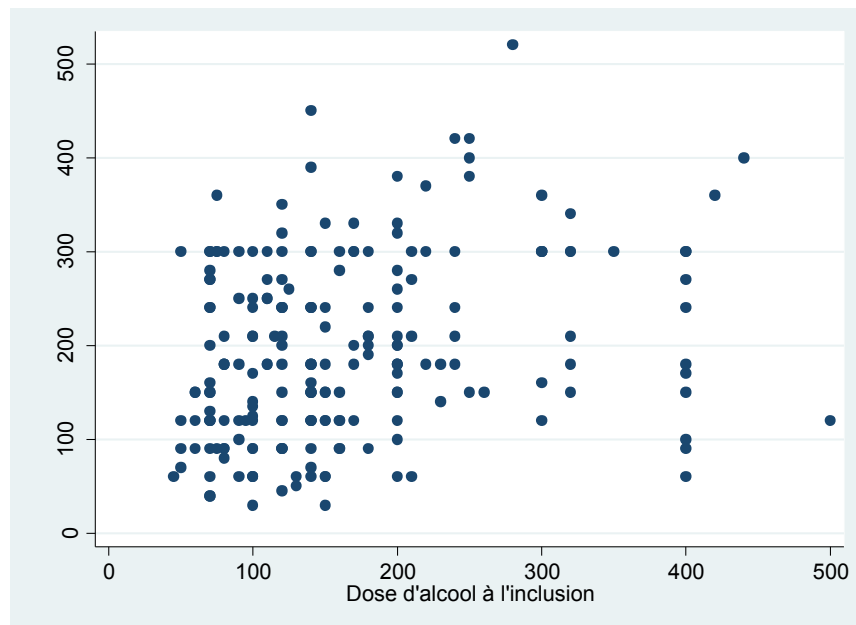


Figure 4 : Dose maximum de baclofène (en mg) en fonction de la dose d'alcool à l'inclusion (en g)

Il y a une corrélation significative faible entre la consommation d'alcool à l'inclusion et la dose maximum de baclofène prise ($r=0.2629$, $p=0.0001$).

- Dose maximale de baclofène et âge des participants :

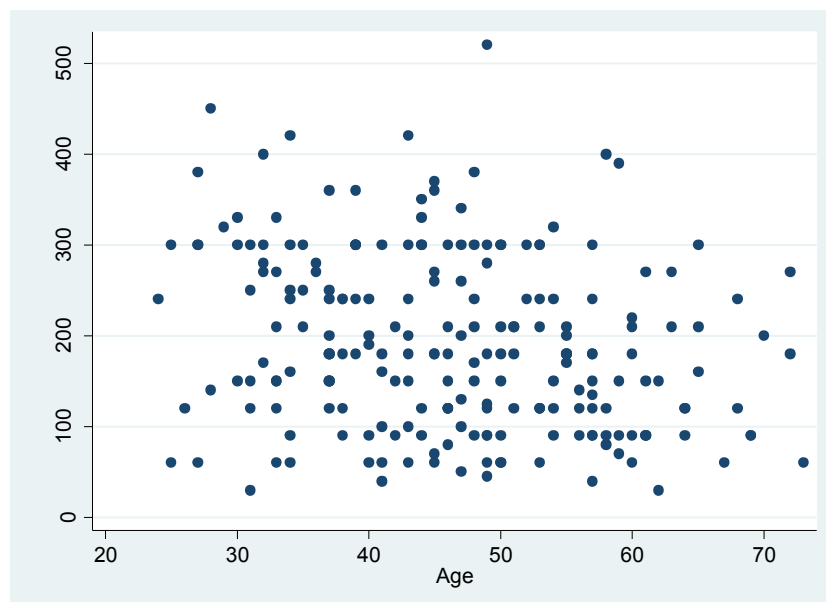


Figure 5 : Dose maximum de baclofène (en mg) en fonction de l'âge des participants (en années)

Il y a une corrélation significative faible entre l'âge des participants à l'inclusion et la dose maximum de baclofène prise ($r=-0.2391$, $p=0.0004$).

3.3 Impact de la prescription de baclofène à haute dose sur la consommation de psychotropes des participants à 1 an, 2 ans et 3 ans

3.3.1 Anxiolytique benzodiazépinique

L'évolution du traitement par anxiolytique benzodiazépinique lors du suivi à 1 an, 2 ans et 3 ans est présentée dans le tableau ci-dessous.

Evolution du traitement par rapport à l'inclusion	Suivi à 1 an (n=172)	Suivi à 2 ans (n=153)	Suivi à 3 ans (n=141)
Toujours pas de traitement	51,7% (89)	49,7% (76)	48,9% (69)
Diminution du traitement	22,7% (39)	25,5% (39)	23,4% (33)
Traitement stable	9,3% (16)	10,5% (16)	7,1% (10)
Augmentation du traitement	16,3% (28)	14,4% (22)	20,6% (29)

Tableau 6 : Evolution du traitement par anxiolytique benzodiazépinique

A 1 an et 2 ans de suivi, on observe plutôt une tendance à la diminution de la consommation d'anxiolytique benzodiazépinique qui s'estompe lors du suivi à 3 ans.

3.3.2 Anxiolytique non benzodiazépinique

L'évolution du traitement par anxiolytique non benzodiazépinique lors du suivi à 1 an, 2 ans et 3 ans est présentée dans le tableau ci-dessous.

Evolution du traitement par rapport à l'inclusion	Suivi à 1 an (n=172)	Suivi à 2 ans (n=153)	Suivi à 3 ans (n=141)
Toujours pas de traitement	76,2% (131)	80,4% (123)	83,0% (117)
Diminution du traitement	8,1% (14)	11,1% (17)	9,9% (14)
Traitement stable	2,9% (5)	2,0% (3)	2,1% (3)
Augmentation du traitement	12,8% (22)	6,5% (10)	5,0% (7)

Tableau 7 : Evolution du traitement par anxiolytique non benzodiazépinique

Au cours du suivi, on n'observe pas de tendance vers l'augmentation ou la diminution du traitement par anxiolytique non benzodiazépinique. L'interprétation de ces résultats est toutefois difficile dans la mesure où le traitement par méprobamate (équanyl®) a été retiré du marché au cours du suivi (janvier 2012).

3.3.3 Antidépresseur

L'évolution du traitement par antidépresseur lors du suivi à 1 an, 2 ans et 3 ans est présentée dans le tableau ci-dessous.

Evolution du traitement par rapport à l'inclusion	Suivi à 1 an (n=172)	Suivi à 2 ans (n=153)	Suivi à 3 ans (n=141)
Toujours pas de traitement	51,2% (88)	46,4% (71)	43,3% (61)
Diminution du traitement	14,5% (25)	19,0% (29)	20,6% (29)
Traitement stable	16,9% (29)	12,4% (19)	10,6% (15)
Augmentation du traitement	17,4% (30)	22,2% (34)	25,5% (36)

Tableau 8 : Evolution du traitement par antidépresseur

Au cours du suivi, les participants qui augmentaient leur consommation d'antidépresseur étaient un peu plus nombreux que ceux qui la diminuaient.

3.3.4 Hypnotique benzodiazépinique

L'évolution du traitement par hypnotique benzodiazépinique lors du suivi à 1 an, 2 ans et 3 ans est présentée dans le tableau ci-dessous.

Evolution du traitement par rapport à l'inclusion	Suivi à 1 an (n=172)	Suivi à 2 ans (n=153)	Suivi à 3 ans (n=141)
Toujours pas de traitement	69,8% (120)	64,7% (99)	61,0% (86)
Diminution du traitement	12,2% (21)	10,5% (16)	9,9% (14)
Traitement stable	8,1% (14)	9,2% (14)	9,2% (13)
Augmentation du traitement	9,9% (17)	15,7% (24)	19,9% (28)

Tableau 9 : Evolution du traitement par hypnotique benzodiazépinique

A 1 an de suivi, on n'observe pas de tendance vers l'augmentation ou la diminution du traitement par hypnotique benzodiazépinique. Par contre, lors du suivi à 2 ans et 3 ans on observe plutôt une tendance à l'augmentation du traitement.

3.3.5 Hypnotique non benzodiazépinique

L'évolution du traitement par hypnotique non benzodiazépinique lors du suivi à 1 an, 2 ans et 3 ans est présentée dans le tableau ci-dessous.

Evolution du traitement par rapport à l'inclusion	Suivi à 1 an (n=172)	Suivi à 2 ans (n=153)	Suivi à 3 ans (n=141)
Toujours pas de traitement	91,9% (158)	91,5% (140)	90,8% (128)
Diminution du traitement	3,5% (6)	4,6% (7)	5,0% (7)
Traitement stable	1,2% (2)	0,7% (1)	0,7% (1)
Augmentation du traitement	3,5% (6)	3,3% (5)	3,6% (5)

Tableau 10 : Evolution du traitement par hypnotique non benzodiazépinique

Au cours du suivi, aucune tendance vers l'augmentation ou la diminution du traitement par hypnotique non benzodiazépinique ne se dégage des résultats. L'interprétation de ces résultats est difficile compte tenu du faible effectif de

participants prenant un hypnotique non benzodiazépinique et du retrait du marché de deux de ces traitements au cours du suivi (clorazépate/acéprométazine ou noctran® retiré du marché en octobre 2011, méprobamate/acéprométazine ou mépronizine® retiré du marché en janvier 2012).

3.3.6 Neuroleptique

L'évolution du traitement par neuroleptique lors du suivi à 1 an, 2 ans et 3 ans est présentée dans le tableau ci-dessous.

Evolution du traitement par rapport à l'inclusion	Suivi à 1 an (n=172)	Suivi à 2 ans (n=153)	Suivi à 3 ans (n=141)
Toujours pas de traitement	89,0% (153)	87,5% (133)	86,5% (122)
Diminution du traitement	6,4% (11)	6,6% (10)	5,7% (8)
Traitement stable	2,3% (4)	1,3% (2)	2,1% (3)
Augmentation du traitement	2,3% (4)	4,6% (7)	5,7% (8)

Tableau 11 : Evolution du traitement par neuroleptique

Au cours du suivi, aucune tendance vers l'augmentation ou la diminution du traitement par neuroleptique ne se dégage des résultats.

3.3.7 Thymorégulateur

L'évolution du traitement par thymorégulateur lors du suivi à 1 an, 2 ans et 3 ans est présentée dans le tableau ci-dessous.

Evolution du traitement par rapport à l'inclusion	Suivi à 1 an (n=172)	Suivi à 2 ans (n=153)	Suivi à 3 ans (n=141)
Toujours pas de traitement	95,9% (165)	93,5% (143)	95,0% (134)
Diminution du traitement	2,3% (4)	3,3% (5)	2,8% (4)
Traitement stable	1,2% (2)	0,0% (0)	0,0% (0)
Augmentation du traitement	0,6% (1)	3,3% (5)	2,1% (3)

Tableau 12 : Evolution du traitement par thymorégulateur

Au cours du suivi, aucune tendance vers l'augmentation ou la diminution du traitement par thymorégulateur n'a été mise en évidence. Ce résultat peut s'expliquer par le faible effectif de participants prenant un traitement thymorégulateur.

3.3.8 Traitement de substitution aux opiacés

- Traitement par buprénorphine :

L'évolution du traitement par buprénorphine lors du suivi à 1 an, 2 ans et 3 ans est présentée dans le tableau ci-dessous.

Evolution du traitement par rapport à l'inclusion	Suivi à 1 an (n=172)	Suivi à 2 ans (n=153)	Suivi à 3 ans (n=141)
Toujours pas de traitement	91,3% (157)	88,9% (136)	88,7% (125)
Diminution du traitement	2,9% (5)	3,9% (6)	2,8% (4)
Traitement stable	4,1% (7)	2,6% (4)	4,3% (6)
Augmentation du traitement	1,7% (3)	4,6% (7)	4,3% (6)

Tableau 13 : Evolution du traitement par buprénorphine

Au cours du suivi, on n'observe pas de tendance vers l'augmentation ou la diminution du traitement par buprénorphine. L'interprétation des résultats est toutefois difficile compte tenu du faible effectif de participants prenant de la buprénorphine.

- Traitement par méthadone :

L'évolution du traitement par méthadone lors du suivi à 1 an, 2 ans et 3 ans est présentée dans le tableau ci-dessous.

Evolution du traitement par rapport à l'inclusion	Suivi à 1 an (n=172)	Suivi à 2 ans (n=153)	Suivi à 3 ans (n=141)
Toujours pas de traitement	96,5% (166)	96,1% (147)	95,7% (135)
Diminution du traitement	2,9% (5)	3,3% (5)	2,8% (4)
Traitement stable	0,6% (1)	0,7% (1)	1,4 % (2)
Augmentation du traitement	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)

Tableau 14 : Evolution du traitement par méthadone

Au cours du suivi, les patients prenant de la méthadone ont plutôt tendance à diminuer leur traitement. Ce résultat est à prendre avec prudence compte tenu du faible effectif de participants prenant de la méthadone.

3.3.9 Association entre l'évolution des traitements psychotropes et l'issue du traitement par baclofène

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe abstinents ou consommation à risque faible et le groupe « échecs » de traitement en ce qui concerne l'évolution de la consommation des différents traitements psychotropes à 1 an, 2 ans et 3 ans de suivi.

3.4 Tolérance du baclofène à haute dose

3.4.1 Description des effets indésirables

Les effets indésirables imputés au baclofène ont été relevés au cours du suivi.

Pendant la première année de suivi (c'est-à-dire durant la phase d'initiation du baclofène), 11,4% des participants n'ont eu aucun effet indésirable.

Les effets indésirables relevés au cours de la première année de suivi sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Les effets indésirables étaient classés selon leur fréquence d'observation dans la population d'étude :

- très fréquent : présent chez 10% ou plus de la population,
- fréquent : présent dans la population entre plus de 1% et moins de 10%,
- peu fréquent : présent chez 1% ou moins de la population.

Troubles neuro-psychiatriques

Très fréquent : somnolence (51,6%), asthénie (39,5%), insomnie (30,6%), vertiges (21,4%), céphalées (15,2%), trouble de la concentration (12,5%), coup de barre (11,9%), excitation (10,4%).

Fréquent : trouble de la mémoire (9,3%), acouphènes (8,7%), paresthésies (7,1%), malaise (2,0%).

Peu fréquent : trouble de l'élocution, dyskinésie, tremblements, confusion, hallucinations, neuropathie périphérique, diplopie, flou visuel, dysgueusie, agitation nocturne, somnambulisme, angoisse.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : hypersudation (11,0%).

Fréquent : bouffées de chaleur (2,0%).

Peu fréquent : oedèmes (mains et membres inférieurs), prurit, acné.

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquent : nausée (20,9%).

Fréquent : sécheresse buccale (3,1%), constipation (2,6%), diarrhée (2,6%), augmentation de l'appétit (1,5%).

Peu fréquent : douleurs abdominales, ballonnement, anorexie, prise de poids.

Troubles musculo-squelettiques

Fréquent : crampes (3,6%), courbature (2,6%), spasme musculaire (2,0%), arthralgie (2,0%), douleur musculaire (1,5%).

Peu fréquent : troubles musculaires, douleur cervicale, douleurs diffuses.

Troubles rénaux et génito-urinaires

Fréquent : baisse de la libido (4,1%), augmentation de la libido (3,3%).

Peu fréquent : incontinence urinaire, retard d'éjaculation, éjaculation précoce, trouble de l'érection, impuissance.

Troubles cardio-vasculaires

Peu fréquent : tachycardie, palpitations, oppression thoracique.

Tableau 15 : Effets indésirables imputables au baclofène au cours de la première année de suivi

Au cours de la première année de suivi, on a observé pour 2 patients un effet indésirable grave ayant conduit à une hospitalisation. Il s'agissait pour les 2 patients d'un épisode confusionnel résolutif à l'arrêt du baclofène.

Au cours de la deuxième année de suivi, on a également observé 2 hospitalisations pour un effet indésirable grave résolutif à l'arrêt du baclofène (épisode confusionnel et encéphalopathie).

Au cours de la troisième année de suivi, aucun effet indésirable grave n'a été relevé.

Au cours des deuxième et troisième années de suivi, la fréquence des effets indésirables a beaucoup diminué témoignant de leur réversibilité lors de la diminution ou de l'arrêt du traitement par baclofène.

3.4.2 Association entre les effets indésirables au cours de la 1ère année de suivi et l'issue du traitement à 1 an

On a identifié parmi les effets indésirables très fréquents ceux qui pouvaient être associés à l'issue du traitement à 1 an.

- En considérant uniquement la population encore suivie à 1 an :

On n'observait pas de différence significative entre le groupe abstinents ou consommation à risque faible et le groupe « échecs » du traitement à 1 an en ce qui concerne la proportion de participants avec aucun effet indésirable (11,6% versus 12,9%, $p=0,801$).

Pour les différents effets indésirables très fréquents, aucune différence significative entre le groupe abstinents ou consommation à risque faible et le groupe « échecs » du traitement n'a été mise en évidence.

- En considérant les participants perdus de vue à 1 an comme des « échecs » du traitement :

Le seul effet indésirable très fréquent pour lequel on observait une différence significative entre les 2 groupes était les vertiges. Les participants du groupe « échecs » de traitement avaient plus de vertiges dûs à la prise de baclofène que l'autre groupe (31,1% versus 15,3%, $p=0,011$).

4. DISCUSSION

4.1 Principaux résultats

Les traitements médicamenteux ayant l'AMM en France pour la prise en charge de l'alcool-dépendance ont montré une efficacité modeste sur la durée. L'utilisation du baclofène à haute dose semble être une nouvelle thérapeutique efficace dans la prise en charge du mésusage de l'alcool selon les premières études publiées (Rigal et al., de Beaupaire, Müller et al.) (25)(26)(32). Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats, préciser les modalités de prescription et la tolérance de cette thérapeutique.

Les participants de notre étude ont été pris en charge par un médecin généraliste/addictologue en ambulatoire. Ils avaient tous une consommation d'alcool à risque mais n'étaient pas forcément alcool-dépendants. La seule contre-indication retenue au traitement était une allergie au baclofène. Une information sur le traitement (modalité de prescription, suivi, principaux effets secondaires, nécessité d'arrêter progressivement le traitement) a été délivrée à chaque patient. Les participants n'étaient pas nécessairement sevrés en alcool à l'instauration du traitement par baclofène. De plus, la prise d'alcool en même temps que la prise de baclofène n'était pas interdite. Le baclofène a été prescrit à des doses progressivement croissantes, sans limite de dosage préalable, jusqu'à la dose permettant aux patients de contrôler leur consommation d'alcool voire de devenir « indifférents » à l'alcool. Cette « indifférence » à l'alcool obtenue par la prise de baclofène à haute dose a été décrite par le Pr Ameisen dans son livre *Le Dernier Verre* (24). En 2012, plusieurs patients sous baclofène à haute dose ont également témoigné de leur « indifférence » à l'alcool dans un recueil (37).

Le but de ce travail était d'étudier le résultat de la prise de baclofène à haute dose sur la consommation d'alcool chez des patients suivis jusqu'à 3 ans et d'évaluer la tolérance du traitement. Par ailleurs, nous voulions tester l'hypothèse d'une réduction de la consommation de psychotropes lors de la prise de baclofène, celui-ci ayant possiblement une action antidépresseur et/ou anxiolytique (Krupitsky et al.) (35). Nous avons donc étudié l'évolution des traitements psychotropes au cours du suivi.

Nous avons suivi 182 patients à 1 an, 156 à 2 ans et 144 à 3 ans. A 1 an, le baclofène aurait permis à 61,5% des patients de devenir abstinents ou d'avoir une consommation à risque faible. Pour ces patients, la dose moyenne de baclofène à 1 an était de 135 ± 109 mg/j (16,1% d'entre eux ne prenaient plus de baclofène). A 2 ans, le pourcentage de patients abstinents ou avec une consommation à risque faible était de 67,3% et la dose moyenne de baclofène était pour eux de 111 ± 105 mg/j (26,7% ne prenaient plus de baclofène). A 3 ans, le pourcentage de patients abstinents ou avec une consommation à risque faible était de 61,8% et la dose moyenne de baclofène était pour eux de 100 ± 101 mg/j (31,5% ne prenaient plus de baclofène). Le bénéfice du baclofène sur la consommation d'alcool semble durable. La dose de baclofène nécessaire pour continuer à maîtriser sa consommation d'alcool semble diminuer au cours du temps ; certains patients ont pu arrêter le baclofène tout en restant abstinents ou en ayant une consommation à risque faible. A 1 an, 2 ans et 3 ans de suivi, les patients abstinents ou ayant une consommation à risque faible prenaient une dose moyenne de baclofène significativement plus importante que les patients du groupe « échecs » du traitement. Dans l'étude observationnelle de Rigal et al., 80% des 132 patients suivis à 1 an étaient abstinents ou avaient une consommation à risque faible après un traitement par baclofène à haute dose, ce qui est un peu supérieur à notre résultat (61,5% des 182 patients suivis à 1 an) (25). En revanche, nos résultats sont un peu supérieurs à ceux de l'étude observationnelle de de Beaurepaire qui comptabilisait sur les 100 patients inclus 48% à 1 an et 50% à 2 ans de patients abstinents ou avec une consommation d'alcool à risque faible après un traitement par baclofène à haute dose (26).

La dose maximale moyenne de baclofène au cours du suivi était de 191 ± 97 mg/j (minimum de 30 mg/j et maximum de 520 mg/j). On ne retrouvait pas d'association entre la dose maximale de baclofène et le sexe des participants ou l'issue du traitement à 3 ans. En revanche, nous avons retrouvé des corrélations faibles significatives entre la dose maximale de baclofène et la consommation d'alcool à l'inclusion ou l'âge des participants. L'étude de Rigal et al. n'identifiait pas d'association entre la dose maximale de baclofène et le sexe des participants, la consommation d'alcool initiale, les troubles psychiatriques ou les autres addictions (25). Comme dans notre étude, l'étude de de Beaurepaire ne retrouvait pas d'association entre la dose maximale de baclofène et la réponse au traitement et elle retrouvait une corrélation faible significative entre la dose maximale de baclofène et la consommation d'alcool avant le traitement (26).

A 2 ans de suivi, les patients abstinents ou ayant une consommation à risque faible étaient significativement plus nombreux à consommer du cannabis et à prendre un traitement psychotrope lors de l'initiation du traitement par rapport aux patients du groupe « échecs » de traitement. Toutefois, ces associations entre les caractéristiques de la population initiale et l'issue du traitement n'étaient pas retrouvées à 1 an et 3 ans de suivi. Ces résultats ne sont pas en accord avec ceux des études observationnelles de Rigal et al. et de de Beaurepaire. Dans l'étude de Rigal et al., la proportion de patients présentant un trouble psychiatrique et spécialement un trouble anxieux était significativement plus faible dans le groupe abstinents ou consommation à risque faible par rapport à celle dans le groupe avec une consommation d'alcool supérieure à un risque faible (25). Dans l'étude de de Beaurepaire, une issue défavorable au traitement par baclofène à haute dose était significativement associée à la présence d'un trouble psychiatrique, à la consommation de psychotropes et à la consommation de benzodiazépines (26).

Au cours de la première année de suivi, la plupart des patients (88,6%) ont présenté des effets indésirables modérés résolutifs à l'arrêt ou à la diminution du traitement. Au cours des trois années de suivi, 4 effets indésirables graves ont été observés : 3 épisodes de confusion résolutifs et 1 épisode d'encéphalopathie résolutif. Aucun cas de décès imputable au baclofène n'a été relevé.

Au cours du suivi, nous avons observé une tendance modérée à la diminution des traitements par anxiolytique benzodiazépinique et une légère tendance à l'augmentation des traitements par antidépresseur et par hypnotique benzodiazépinique. Notre étude ne fait donc pas état de tendance claire vers l'augmentation ou la diminution des traitements psychotropes. Cela semble plutôt en accord avec l'étude de Müller et al. publiée récemment dans laquelle le traitement par baclofène à haute dose n'avait pas montré d'effet sur les échelles d'anxiété et de dépression (32). Par ailleurs, nous avons retrouvé une tendance à la diminution du traitement par méthadone qui est à interpréter avec précaution compte tenu du faible effectif de patients prenant ce traitement.

Ces résultats sont à préciser dans des études contrôlées, randomisées, en double aveugle, dont le niveau de preuve est plus élevé.

4.2 Forces et limites de l'étude

4.2.1 Limites de l'étude

La première limite est liée au design de notre étude c'est-à-dire à l'absence de groupe contrôle.

i. Biais de sélection

Notre étude n'était pas en intention de traiter. Il était nécessaire de recruter des patients acceptant une prise en charge au long cours pour répondre à nos objectifs. Les patients dont le suivi était inférieur ou égal à 3 mois ont donc été exclus de l'étude. Parmi ces patients, 36,8% ont été vus en consultation une seule fois et n'ont probablement jamais débuté le traitement par baclofène. Certains patients ont été vus sur une période courte pour un avis ou pour débiter le traitement avant d'être suivis par un médecin plus proche de chez eux. Les autres patients exclus n'étaient sans doute pas suffisamment motivés pour contrôler leur consommation d'alcool. Notre méthode de recrutement a donc pu entraîner une sous-représentation des patients les moins motivés pour diminuer voire arrêter de consommer de l'alcool.

Nous avons observé 15,3% de perdus de vue à 1 an, 27,4% à 2 ans et 32,4% à 3 ans. Les patients qui n'étaient plus suivis par le médecin généraliste ont tous été recontactés par téléphone. Une partie de ces patients avaient changé de numéro (21 participants soit 30,4% des perdus de vue à 3 ans), certains n'ont pas souhaité répondre aux questions par téléphone (9 participants soit 13,0% des perdus de vue à 3 ans) et d'autres n'ont jamais répondu aux appels (39 participants soit 56,5% des perdus de vue à 3 ans). Dans l'étude de Rigal et al., le taux de perdus de vue était de 27% à 1 an de suivi (25). L'étude de de Beaurepaire, dont le protocole de recrutement était similaire à celui de notre étude (exclusion des patients suivis moins de 3 mois), avait 8% de perdus de vue à 1 an et 13% de perdus de vue à 2 ans (26). L'étude plus récente de Ponizovsky et al. (2015) qui était un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, avait un taux de perdus de vue à 1 an de 63% (31).

Par ailleurs, certains patients, en particulier les premiers inclus, étaient demandeurs de la prescription de baclofène à haute dose suite à la lecture du livre du Pr Ameisen

ou de forums de patients déjà sous baclofène. Ces patients avaient donc un a priori positif du traitement, ce qui a pu accentuer l'effet placebo.

ii. Biais de classification

Un des biais de classification qui a pu surestimer l'effet du baclofène est lié à la mesure de la consommation d'alcool. La consommation d'alcool était mesurée à partir de la déclaration des patients qui ont pu la minimiser (désirabilité sociale ou biais de mémorisation). Néanmoins, cette information a été recueillie majoritairement rétrospectivement dans les dossiers médicaux et les patients déclaraient leur consommation d'alcool dans le cadre de leur suivi et non pour participer à une étude. Compte tenu du caractère rétrospectif, nous n'avons pas pu corroborer la consommation d'alcool déclarée par les patients avec les marqueurs biologiques ou l'interrogatoire des proches.

Pour les données non retrouvées dans les dossiers médicaux, les patients étaient recontactés pour compléter le recueil, ce qui peut entraîner un biais de mémorisation. Il était difficile pour certains de se remémorer certaines données comme la dose des médicaments psychotropes, ce qui explique que des données manquent.

iii. Biais de confusion

L'impact du baclofène sur la consommation d'alcool observé dans notre étude est peut-être surestimé. En effet, une partie de l'effet observé sur la consommation d'alcool pourrait être liée à l'intervention du médecin (entretien motivationnel, soutien psychologique) ou de l'entourage. Toutefois, tous les patients ont été pris en charge par le même médecin. Le suivi et la prise en charge proposés étaient les mêmes pour tous les patients.

La prise en charge de l'alcoolisme est complexe, elle ne se résume pas à la simple prescription d'une thérapeutique. D'ailleurs, l'AMM des médicaments disponibles en France pour la prise en charge de l'alcoolodépendance précise que leur prescription doit s'accompagner d'une prise en charge psychologique.

4.2.2 Forces de l'étude

Une des principales forces de cette étude est le nombre important de participants : 182 à 1 an, 156 à 2 ans et 144 à 3 ans. Les autres études observationnelles qui se

sont intéressées à la prescription de baclofène dans l'alcoolisme avaient analysé moins de patients. L'étude de Rigal et al. avait suivi jusqu'à 1 an 132 patients (25). L'étude de de Beaurepaire avait suivi 92 patients jusqu'à 1 an et 87 jusqu'à 2 ans (26).

C'est aussi la première étude qui suivait des patients jusqu'à 3 ans, ce qui a permis d'évaluer si le bénéfice du traitement par baclofène était durable. Les deux études observationnelles citées précédemment avaient également des durées de suivi importantes : 1 an pour l'étude de Rigal et al. et 2 ans pour l'étude de de Beaurepaire (25)(26). En revanche, les essais randomisés, en double aveugle, contrôlés contre placebo, s'intéressant au baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance avaient des durées de suivi plus courtes (entre 4 et 24 semaines de suivi des patients sous traitement par baclofène) (22)(28)(29)(30)(32). Un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo suivait les patients pendant 1 an mais ils étaient traités par baclofène uniquement pendant les 12 premières semaines (31).

La prescription de baclofène était progressivement croissante sans limite de dose. Ainsi, la dose de baclofène était comprise entre 30 et 520 mg/j. La dose moyenne maximale prescrite était de 191 ± 97 mg/j. En 2014, une série de 17 cas de patients traités par baclofène avec une dose maximale supérieure à 300 mg/j a été publiée (38). Cette série de cas a montré que certains patients avaient besoin d'une dose de baclofène très élevée pour contrôler leur consommation d'alcool et que la tolérance de ce traitement était acceptable. La dose moyenne maximale dans notre étude était plus élevée que celle prescrite dans les études de Rigal et al. et de de Beaurepaire : respectivement 145 ± 75 mg/j (minimum de 30 mg/j et maximum de 400 mg/j) et 147 mg/j (minimum de 20 mg/j et maximum de 330 mg/j) (25)(26). Un seul essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, s'intéressant à des doses de baclofène élevées, a été publié à ce jour (32). Dans celui-ci, la dose de baclofène prescrite était comprise entre 30 et 270 mg/j et la dose moyenne maximale dans le groupe baclofène était de 180 ± 87 mg/j. Avec des doses de baclofène prescrites en moyenne plus élevées que dans les autres études, notre étude a notamment permis de vérifier la tolérance et la sécurité de prescription du baclofène haute dose.

Comme dans l'étude de Rigal et al. (25), tous les patients inclus n'étaient pas forcément alcoolodépendants selon les critères du DSM-5 (cf. annexe 4) mais ils avaient tous un mésusage de l'alcool et souhaitaient une prise en charge pour les aider à contrôler leur consommation d'alcool.

Par ailleurs, la prescription de baclofène était pragmatique. Ainsi, les patients présentant des troubles psychiatriques ou ayant des traitements psychotropes ont pu bénéficier du traitement baclofène haute dose pour les aider à contrôler leur consommation d'alcool. Dans les études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, s'intéressant au baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance et publiées jusqu'à présent, la présence de troubles psychiatriques ou la prise de psychotropes étaient des critères d'exclusion (22)(28)(29)(30)(31)(32). Notre étude est la première qui a permis de s'intéresser à l'évolution de la prescription des traitements psychotropes chez des patients traités par baclofène haute dose.

5. CONCLUSION

Le mésusage de l'alcool est un problème majeur de santé en France. Les thérapeutiques médicamenteuses disposant actuellement d'une AMM pour la prise en charge de l'alcoolodépendance sont insuffisamment efficaces sur la durée. Selon les premières études publiées, le baclofène à haute dose pourrait s'avérer être une alternative thérapeutique efficace. Notre étude semble confirmer le bénéfice d'un tel traitement dans la prise en charge du mésusage de l'alcool, bénéfice qui semble en plus durable. Il faut noter que le baclofène à haute dose provoque de nombreux effets indésirables modérés, mais aucun décès imputable au traitement n'a été observé. Les résultats des essais randomisés, contrôlés, en double aveugle menés en France devraient confirmer nos observations.

Par ailleurs, le baclofène pourrait également avoir une action antidépresseur et/ou anxiolytique. Notre étude ne fait pas état de tendance claire vers la diminution des traitements psychotropes des patients prenant du baclofène à haute dose. Néanmoins, ces résultats doivent être précisés dans des études contrôlées, randomisées, en double aveugle.

BIBLIOGRAPHIE

1. Insee - Santé - Vente d'alcool par habitant en 2014 [Internet]. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NATTEF06232
2. Beck F, Richard J-B, Guignard R, Le Nézet O, Spilka S. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014. *Tend OFDT*. mars 2015;(99):8.
3. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addict Abingdon Engl*. juin 1993;88(6):791-804.
4. Guérin S, Laplanche A, Dunant A, Hill C. Alcohol-attributable mortality in France. *Eur J Public Health*. août 2013;23(4):588-93.
5. Beck F, Guignard R, Obradovic I, Gautier A, Karila L. [Increasing trends in screening for addictive behaviors among general practitioners in France]. *Rev Dépidémiologie Santé Publique*. oct 2011;59(5):285-94.
6. Mouquet, Marie-Claude, Villet, Hervé. Les risques d'alcoolisation excessive chez les patients ayant recours aux soins un jour donné. *Etudes Résultats Dress*. sept 2002;(192).
7. Société française d'alcoologie. Mésusage de l'alcool : dépistage, diagnostic et traitement. Recommandation de bonne pratique. *Alcoologie Addictologie*. 2015;37(1):5-84.
8. International guide for monitoring alcohol consumption and related Harm. World Health Organization - Department of mental health and substance dependence, noncommunicable diseases and mental health cluster; 2000.
9. Anderson, Peter, Gual, Antoni, Colom, Joan. Alcool et médecine générale. Recommandations cliniques pour le repérage précoce et les interventions brèves. Paris; 2008. 141 p.
10. Ewing JA. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. *JAMA*. 12 oct 1984;252(14):1905-7.
11. Dewost A-V, Michaud P, Arfaoui S, Gache P, Lancrenon S. Fast alcohol consumption evaluation: a screening instrument adapted for French general practitioners. *Alcohol Clin Exp Res*. nov 2006;30(11):1889-95.
12. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild

cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* avr 2005;53(4):695-9.

13. Miller WR, Wilbourne PL. Mesa Grande: a methodological analysis of clinical trials of treatments for alcohol use disorders. *Addict Abingdon Engl.* mars 2002;97(3):265-77.
14. Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(3):CD005063.
15. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Leher P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD004332.
16. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* mai 2014;311(18):1889-900.
17. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(12):CD001867.
18. Skinner MD, Lahmek P, Pham H, Aubin H-J. Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. *PloS One.* 2014;9(2):e87366.
19. Synthèse d'avis de la commission de la transparence - Selincro [Internet]. Haute autorité de santé; 2013. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/selincro_04122013_synthese_ct12945_2014-02-28_12-00-18_162.pdf
20. Résumé des caractéristiques du produit - Baclofène [Internet]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64073783&typedoc=R&ref=R0259195.htm>
21. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II--Preliminary clinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res.* janv 2000;24(1):67-71.
22. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L, et al. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf.* oct 2002;37(5):504-8.
23. Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf.* avr 2005;40(2):147-50.
24. Ameisen O. *Le dernier verre.* Paris: Denoël; 2008. 298 p.

25. Rigal L, Alexandre-Dubroeuq C, de Beaurepaire R, Le Jeunne C, Jaury P. Abstinence and « low-risk » consumption 1 year after the initiation of high-dose baclofen: a retrospective study among « high-risk » drinkers. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf*. août 2012;47(4):439-42.
26. de Beaurepaire R. Suppression of alcohol dependence using baclofen: a 2-year observational study of 100 patients. *Front Psychiatry*. 2012;3:103.
27. Recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire du Baclofène dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation [Internet]. Haute autorité de santé - Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique; 2014. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/baclofene_rtu_has_02042014_vf_post_college.pdf
28. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet Lond Engl*. 8 déc 2007;370(9603):1915-22.
29. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Bedogni G, Caputo F, et al. Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf*. juin 2011;46(3):312-7.
30. Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, Kalka-Juhl L, Flannery BA. Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res*. nov 2010;34(11):1849-57.
31. Ponizovsky AM, Rosca P, Aronovich E, Weizman A, Grinshpoon A. Baclofen as add-on to standard psychosocial treatment for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with 1 year follow-up. *J Subst Abuse Treat*. mai 2015;52:24-30.
32. Müller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, Stickel A, et al. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): A randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. août 2015;25(8):1167-77.
33. Car H, Wiśniewska RJ. Antidepressant-like effects of baclofen and LY367385 in the forced swim test in rats. *Pharmacol Rep PR*. oct 2006;58(5):758-64.
34. Frankowska M, Filip M, Przeglasiński E. Effects of GABAB receptor ligands in animal tests of depression and anxiety. *Pharmacol Rep PR*. déc 2007;59(6):645-55.

35. Krupitsky EM, Burakov AM, Ivanov VB, Krandashova GF, Lapin IP, Grinenko AJA null, et al. Baclofen administration for the treatment of affective disorders in alcoholic patients. *Drug Alcohol Depend.* sept 1993;33(2):157-63.
36. Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, Agabio R, Caputo F, Capristo E, et al. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs diazepam. *Am J Med.* mars 2006;119(3):276.e13-8.
37. Cuny, Laurence, Joussaume, Bastien. Indifférence, recueil de témoignage sur le traitement par le baclofène de l'alcoolisme et autres addictions. Le Publieur; 2012. 198 p.
38. de Beaurepaire R. The use of very high-doses of baclofen for the treatment of alcohol-dependence: a case series. *Front Psychiatry.* 2014;5:143.

ANNEXES

Annexe 1 - Questionnaire AUDIT et AUDIT-C

1. À quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?		6. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence, après une période de forte consommation, avez-vous dû boire de l'alcool dès le matin pour vous sentir en forme ?	
Jamais	[0]	Jamais	[0]
1 fois par mois ou moins	[1]	Moins de 1 fois par mois	[1]
2 à 4 fois par mois	[2]	1 fois par mois	[2]
2 à 3 fois par semaine	[3]	1 fois par semaine	[3]
Au moins 4 fois par semaine	[4] []	Tous les jours ou presque	[4] []
2. Combien de verres standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?		7. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou de regret après avoir bu ?	
1 ou 2	[0]	Jamais	[0]
3 ou 4	[1]	Moins de 1 fois par mois	[1]
5 ou 6	[2]	1 fois par mois	[2]
7 à 9	[3]	1 fois par semaine	[3]
10 ou plus	[4] []	Tous les jours ou presque	[4] []
3. Au cours d'une même occasion, à quelle fréquence vous arrive-t-il de boire six verres standard ou plus ?		8. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence avez-vous été incapable de vous souvenir de ce qui s'était passé la nuit précédente parce que vous aviez bu ?	
Jamais	[0]	Jamais	[0]
Moins de 1 fois par mois	[1]	Moins de 1 fois par mois	[1]
1 fois par mois	[2]	1 fois par mois	[2]
1 fois par semaine	[3]	1 fois par semaine	[3]
Tous les jours ou presque	[4] []	Tous les jours ou presque	[4] []
4. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire une fois que vous aviez commencé ?		9. Vous êtes-vous blessé ou avez-vous blessé quelqu'un parce que vous aviez bu ?	
Jamais	[0]	Non	[0]
Moins de 1 fois par mois	[1]	Oui mais pas au cours de l'année écoulée	[2]
1 fois par mois	[2]	Oui, au cours de l'année	[4] []
1 fois par semaine	[3]		
Tous les jours ou presque	[4] []		
5. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence le fait d'avoir bu de l'alcool vous a-t-il empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?		10. Est-ce qu'un ami ou un médecin ou un autre professionnel de santé s'est déjà préoccupé de votre consommation d'alcool et vous a conseillé de la diminuer ?	
Jamais	[0]	Non	[0]
Moins de 1 fois par mois	[1]	Oui mais pas au cours de l'année écoulée	[2]
1 fois par mois	[2]	Oui, au cours de l'année	[4] []
1 fois par semaine	[3]		
Tous les jours ou presque	[4] []	TOTAL	[]

Questionnaire AUDIT. – *Alcohol Use Disorder Identification Test* à dix items, conçu pour dépister un usage d'alcool à risque ou nocif. Les questions portent sur les 12 derniers mois. Score ≥ 6 chez la femme ou score ≥ 7 chez l'homme : mésusage probable de l'alcool.

1. À quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?		3. Au cours d'une même occasion, à quelle fréquence vous arrive-t-il de boire six verres standard ou plus ?	
Jamais	[0]	Jamais	[0]
1 fois par mois ou moins	[1]	Moins de 1 fois par mois	[1]
2 à 4 fois par mois	[2]	1 fois par mois	[2]
2 à 3 fois par semaine	[3]	1 fois par semaine	[3]
Au moins 4 fois par semaine	[4] []	Tous les jours ou presque	[4] []
2. Combien de verres standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?			
1 ou 2	[0]		
3 ou 4	[1]		
5 ou 6	[2]		
7 à 9	[3]		
10 ou plus	[4] []	TOTAL	[]

Questionnaire AUDIT-C. – Trois premières questions du *Alcohol Use Disorder Identification Test* pour le dépistage d'un usage d'alcool à risque. Score ≥ 3 chez la femme ou score ≥ 4 chez l'homme : mésusage probable de l'alcool.

Annexe 2 - Questionnaire DETA (diminuer, entourage, trop, alcool)

-
1. Avez-vous déjà ressenti le besoin de diminuer votre consommation de boissons alcoolisées ?
 2. Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation ?
 3. Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez trop ?
 4. Avez-vous déjà eu besoin d'alcool dès le matin pour vous sentir en forme ?
-

Au moins deux réponses positives témoignent probablement d'une consommation excessive d'alcool.

Annexe 3 - Questionnaire FACE (Fast alcohol consumption evaluation)

1. À quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?		3. Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation d'alcool ?	
Jamais	[0]	Non	[0]
1 fois par mois ou moins	[1]	Oui	[4] []
2 à 4 fois par mois	[2]		
2 à 3 fois par semaine	[3]	4. Avez-vous déjà eu besoin d'alcool le matin pour vous sentir en forme ?	
4 fois ou plus par semaine	[4] []	Non	[0]
		Oui	[4] []
2. Combien de verres standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?		5. Vous arrive-t-il de boire et de ne plus vous souvenir ensuite de ce que vous avez pu dire ou faire ?	
1 ou 2	[0]	Non	[0]
3 ou 4	[1]	Oui	[4] []
5 ou 6	[2]		
7 à 9	[3]		
10 ou plus	[4] []	TOTAL	[]

Questionnaire FACE. – *Fast Alcohol Consumption Evaluation* ou Formule pour apprécier la consommation par entretien.

Les cinq questions doivent être de préférence posées sans reformulation et cotées selon les réponses spontanées des patients. En cas d'hésitation, proposer les modalités de réponses, en demandant de choisir "la réponse la plus proche de la réalité". Les deux premières questions portent sur les 12 derniers mois. Score ≥ 4 chez la femme ou ≥ 5 chez l'homme : consommation dangereuse.

Annexe 4 - Critères DSM-5. Trouble de l'usage d'une substance

- 1 : Usage récurrent d'alcool avec pour conséquence des difficultés à accomplir ses obligations professionnelles ou familiales (par exemple absences répétées, diminution des performances de travail, négligence parentale ou négligence de l'entretien du domicile).
- 2 : Usage récurrent d'alcool avec pour conséquence une mise en danger physique du sujet (conduite automobile, utilisation de machines, etc.).
- 3 : Persistance de l'usage d'alcool en dépit de problèmes sociaux ou interpersonnels récurrents ou continus causés ou exacerbés par les effets de l'alcool.
- 4 : Tolérance, définie par l'un des deux critères suivants :
 - un besoin manifeste d'augmenter les quantités d'alcool pour atteindre un état d'intoxication ou l'effet désiré ;
 - une diminution manifeste de l'effet produit en cas d'usage continu de la même quantité d'alcool.
- 5 : Signes de sevrage, définis par l'un des deux critères suivants :
 - présence de signes de sevrage concernant l'alcool lors de l'arrêt ou forte diminution ;
 - l'alcool est parfois consommé pour éviter ou stopper des signes de sevrages.
- 6 : L'alcool est consommé en plus grande quantité, ou sur une période de temps plus longue que ce qui était envisagé.
- 7 : Il existe un désir persistant ou bien des efforts infructueux du sujet pour arrêter ou contrôler sa consommation d'alcool.
- 8 : Un temps important est consacré par le sujet à des activités visant à se procurer de l'alcool, à le consommer, ou à récupérer des effets de la consommation.
- 9 : Des activités importantes sur le plan professionnel, personnel, ou bien récréatif sont abandonnées au profit de la consommation d'alcool.
- 10 : L'usage d'alcool reste identique en dépit de la prise de conscience de l'existence de répercussions continues ou récurrentes des consommations, sur le plan physique ou psychologique.
- 11 : On constate la présence régulière d'un *craving*, ou envie importante ou compulsive de consommer de l'alcool.

Niveaux de sévérité du trouble :

- faible : au moins 2 critères présents
- modéré : au moins 4 critères présents
- sévère : au moins 6 critères présents

Annexe 5 - Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) Version 7.1 FRANÇAIS

NOM :
Scolarité :
Sexe :

Date de naissance :
DATE :

VISUOSPATIAL / EXÉCUTIF		Copier le cube		Dessiner HORLOGE (11 h 10 min) (3 points)		POINTS			
[]		[]		[] Contour	[] Chiffres	[] Aiguilles			
						___/5			
DÉNOMINATION									
[]		[]		[]		___/3			
MÉMOIRE	Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire 2 essais même si le 1er essai est réussi. Faire un rappel 5 min après.			VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Pas de point
	1 ^{er} essai								
	2 ^{ème} essai								
ATTENTION	Lire la série de chiffres (1 chiffre/ sec.).		Le patient doit la répéter. [] 2 1 8 5 4		Le patient doit la répéter à l'envers. [] 7 4 2				___/2
Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pas de point si 2 erreurs		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB						___/1	
Soustraire série de 7 à partir de 100.		[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	4 ou 5 soustractions correctes : 3 pts, 2 ou 3 correctes : 2 pts, 1 correcte : 1 pt, 0 correcte : 0 pt		___/3
LANGAGE	Répéter : Le colibri a déposé ses œufs sur le sable. [] L'argument de l'avocat les a convaincus. []								___/2
Fluidité de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «F» en 1 min		[] _____ (N≥11 mots)						___/1	
ABSTRACTION	Similitude entre ex : banane - orange = fruit [] train - bicyclette [] montre - règle								___/2
RAPPEL	Doit se souvenir des mots SANS INDICES	VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Points pour rappel SANS INDICES seulement		___/5
		[]	[]	[]	[]	[]			
Optionnel	Indice de catégorie								
	Indice choix multiples								
ORIENTATION	[] Date	[] Mois	[] Année	[] Jour	[] Endroit	[] Ville			___/6
© Z.Nasreddine MD		www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30		TOTAL		___/30	
Administré par : _____						Ajouter 1 point si scolarité ≤ 12 ans			

Annexe 6 - Mesa Grande : Analyse des études d'efficacité des thérapeutiques (2002)

Table 3 Summary scores for treatment modalities with three or more studies.

Treatment modality	All studies, regardless of population severity						Clinical populations only			
	Rank order	CES	% +	N	Mean MQS	% MQS ≥ 14	% Clinical	Rank order	CES	% +
Brief intervention	1	280	68	31	12.68	48	48	1	136	73
Motivational enhancement	2	173	71	17	13.12	53	53	11	37	56
GABA agonist	3	116	100	5	11.60	20	100	3	116	100
Opiate antagonist	4	100	83	6	11.33	0	100	4	100	83
Social skills training	5	85	68	25	10.50	16	84	2	125	63
Community reinforcement	6	80	100	4	13.00	50	80	5	68	100
Behavior contracting	7	64	80	5	10.40	0	100	6	64	80
Behavioral marital therapy	8	60	62	8	12.88	50	100	7.5	60	63
Case management	9	33	67	6	10.20	0	100	7.5	60	67
Self-monitoring	10	25	50	6	12.00	50	83	18	-3	40
Cognitive therapy	11	21	40	10	10.00	10	88	9	41	50
Client-centered counseling	12.5	20	57	7	10.57	0	86	13	28	67
Disulfiram	12.5	20	50	24	10.75	17	100	10	38	50
aversion therapy, apneic	14.5	18	67	3	9.67	0	100	15.5	18	67
Covert sensitization	14.5	18	38	8	10.88	0	100	15.5	18	38
Acupuncture	16.5	14	67	3	9.67	0	100	17	14	67
Aversion therapy, nausea	16.5	14	40	5	10.40	20	100	14	20	40
Self-help	18	11	40	5	12.00	30	60	12	33	67
Self-control training	19	9	49	35	12.80	51	63	20	-8	45
Minnesota model	20.5	-3	33	3	11.33	33	33	25	-22	0
Exercise	20.5	-3	33	3	11.00	0	33	21	-11	0
Stress management	22	-4	33	3	10.33	0	66	25	-22	0
Family therapy	23	-5	33	3	9.30	15	100	19	-5	33
Aversion therapy, electric	24.5	-13	40	20	10.55	67	100	22.5	-13	40
Twelve-Step facilitation	24.5	-13	33	3	15.67	0	100	22.5	-13	33
Antidepressant, SSRI	26	-16	53	15	8.60	0	53	25	-22	50
Lithium	27	-32	43	7	11.43	29	100	28	-32	43
Marital therapy, other	28	-33	38	8	12.25	25	100	29	-33	38
Functional analysis	29	-36	0	3	12.00	33	66	27	-24	0
Hypnosis	30	-41	0	4	10.25	0	100	30	-41	0
Psychedelic medication	31	-44	25	8	10.12	0	100	31	-44	25
Calcium carbimide	32	-52	0	3	10.00	0	100	33	-52	0
Serotonin antagonist	33	-68	0	3	11.33	0	66	32	-46	0
Anti-anxiety medication	34	-80	29	14	8.36	0	100	35.5	-80	29
Relapse prevention	35	-87	30	20	11.85	30	85	34	-62	29
Metronidazole	36	-101	11	9	10.56	0	100	37.5	-82	11
Antidepressant, non-SSRI	37	-104	0	6	8.67	0	100	41	-104	0
Milieu therapy	38	-107	17	12	10.58	25	100	42	-107	17
Alcoholic anonymous	39.5	-108	14	7	10.71	29	86	35.5	-80	14
Video self-confrontation	39.5	-108	0	8	10.50	13	88	39	-84	0
Standard treatment	41	-130	13	15	9.20	7	87	43	-111	10
Relaxation training	42	-144	17	18	10.56	17	66	40	-98	17
Confrontational counseling	43	-190	0	11	10.73	27	73	37.5	-129	0
Psychotherapy	44	-225	11	18	10.94	22	88	45	-185	13
General alcoholism counseling	45	-239	10	20	11.15	20	85	46	-211	6
Educational lectures, films, groups	46	-343	27	23	8.74	13	38	44	-161	0

CES = cumulative evidence score.

% + = Percent of studies with positive finding for this modality.

N = total number of studies evaluating this modality.

MQS = methodological quality score of studies.

% Clinical = Percent of studies conducted with treatment-seeking populations.

Annexe 7 - Index de Cushman

	0	1	2	3
Fréquence cardiaque	< 80	81-100	101-120	> 120
Pression artérielle systolique				
18 à 30 ans	< 125	126-135	136-145	> 145
31 à 50 ans	< 135	136-145	146-155	> 155
> 50 ans	< 145	146-155	156-165	> 165
Fréquence respiratoire	< 16	16-25	26-35	> 35
Tremblements	0	Main	Membre supérieur	Généralisés
Sueurs	0	Paumes	Paumes et front	Généralisées
Agitation	0	Discrète	Généralisée et contrôlable	Généralisée et incontrôlable
Troubles sensoriels	0	Phonophobie, photophobie, prurit	Hallucinations critiquées	Hallucinations non critiquées

Index de Cushman. – Index de gravité du syndrome de sevrage alcoolique.

Score < 7 : état clinique contrôlé – Score de 7 à 14 : sevrage modéré – Score > 14 : sevrage sévère.

Annexe 8 - Fiche de recueil des données des patients

Nom :

Année de naissance :

Sexe : M / F

Avant le traitement par baclofène :

- traitement : acamprosate/ naltrexone/esperal/ cure / groupe de parole
- antécédents : dépressif / bipolaire / psychose / trouble anxieux psychique / trouble anxieux physique / état limite
- insomnie
- trouble du comportement alimentaire
- autres toxiques : tabac / cannabis/ héroïne/ cocaïne
- travail

	Début baclofène :	1 an	2 ans	3 ans
Dose alcool				
Dose baclofène				
Tabac (nombre de cigarettes)				
Cannabis				
Héroïne/ Cocaïne				
Travail				
Trouble du comportement alimentaire				
Traitement anxiolytique, hypnotique (avec la dose)				
Traitement antidépresseur, neuroleptique, thymo-régulateur (avec la dose)				
Traitement par buprénorphine, méthadon ou autres (morphine, ritaline) (avec la dose)				
Effets indésirables attribués au baclofène				
Statut marital : couple/ célibataire				
Bilan biologique	CDT : Gamma-GT : VGM :	CDT : Gamma-GT : VGM :	CDT : Gamma-GT : VGM :	CDT : Gamma-GT : VGM :

Dose maximum de baclofène prise :

Date perdue de vue ou arrêt du suivi :

RESUME

Introduction : Les traitements disposant d'une AMM pour la prise en charge de l'alcoolodépendance sont insuffisamment efficaces sur la durée, le baclofène à haute dose pourrait être une alternative thérapeutique. Il pourrait également avoir une action anxiolytique et/ou antidépresseur.

Objectif : Evaluer l'impact d'un traitement par baclofène haute dose sur la consommation d'alcool et de psychotropes dans une population ambulatoire prise en charge pour un mésusage de l'alcool.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une cohorte rétrospective descriptive de 219 patients suivis en ambulatoire pendant 3 ans et ayant pris du baclofène haute dose dans l'objectif de diminuer ou d'arrêter leur consommation d'alcool.

Résultats : La population d'étude se composait de 134 hommes et 85 femmes, l'âge moyen était de 46 ± 11 ans et la dose d'alcool quotidienne moyenne était de 164 ± 93 grammes. A 1 an, 182 patients étaient toujours suivis et 61,5 % d'entre eux étaient abstinents ou avaient une consommation à risque faible (≤ 40 g/j chez l'homme et ≤ 20 g/j chez la femme). A 2 ans, 67,3 % des 156 patients encore suivis étaient abstinents ou avaient une consommation à risque faible. A 3 ans, cette proportion était de 61,8% des 144 patients encore suivis. On ne retrouvait pas de tendance claire vers la diminution des traitements psychotropes parmi les patients suivis.

Conclusion : Le baclofène semble être un traitement efficace durablement dans la prise en charge du mésusage de l'alcool. Les résultats des essais randomisés, contrôlés, en double aveugle, en cours devraient confirmer nos observations.

Mots clés : Alcool, baclofène, psychotropes, étude observationnelle, médecine générale

High-dose baclofen: impact on alcohol and psychotropic drugs use in 219 outpatients followed retrospectively during 3 years

ABSTRACT

Introduction: Available approved treatments for the care of alcohol dependence are not effective enough over time; high-dose baclofen could be an alternative therapeutic. It could also be used as an anxiolytic and/or an antidepressant.

Objective: Evaluation of the impact of a high-dose baclofen treatment on alcohol and psychotropic drugs use in outpatients taken care of for alcohol disorders.

Materials and methods: Descriptive retrospective cohort of 219 patients followed during 3 years by a general practitioner and treated with high-dose baclofen in order to reduce or stop their alcohol use.

Results: The population for this study included 134 men and 85 women, with an average age of 46 ± 11 years, and the average daily alcohol dose amounted to 164 ± 93 grams. After 1 year, 182 patients were still followed and 61,5% of them were abstinent or had a low-risk use (≤ 40 g/d for men and ≤ 20 g/d for women). After 2 years, 156 patients were still followed and 63,7% of them were abstinent or had a low-risk use. After 3 years, the proportion amounted to 61,8% among the 144 patients who were still followed. Among followed patients, there was no significant trend towards the decrease of psychotropic drugs.

Conclusion: Baclofen appears to be an effective and long-term treatment in the care of alcohol disorders. The results of the randomized, controlled, double-blind studies should confirm our observations.

Keywords: Alcohol, baclofen, psychotropic drugs, observational study, general medicine

